

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
ESCUELA UNIVERSITARIA DE ÓPTICA**



**CIRUGÍA REFRACTIVA TIPO LASIK CON LÁSER DE
FEMTOSEGUNDO : EFICACIA Y SEGURIDAD**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Raquel Gil Cazorla

Bajo la dirección de los doctores

Miguel Ángel Teus Guezala
Francisco Barra Lázaro

Madrid, 2012

ISBN: 978-84-695-8758-2

©Raquel Gil Cazorla, 2012



Universidad Complutense de Madrid
Escuela Universitaria de Óptica

**Cirugía Refractiva tipo LASIK con Láser de
Femtosegundo: Eficacia y Seguridad**

Tesis Doctoral: Raquel Gil Cazorla

Madrid 2012



Universidad Complutense de Madrid
Escuela Universitaria de Óptica

**Cirugía Refractiva tipo LASIK con Láser de
Femtosegundo: Eficacia y Seguridad**

Tesis Doctoral: Raquel Gil Cazorla

Dirección:

Prof. D. Miguel A. Teus Guezala

Prof. D. Francisco Barra Lázaro

Madrid 2012

A mis padres, por su amor incondicional

A Jaime, por haber creído y confiado siempre en mí

*Y con cierta premura, a toda la gente que ha trabajado y pensado
por la ciencia y el conocimiento. Antes de que todos mis átomos se desconexionen.*

“Vuestro tiempo es limitado, así que no lo desperdiciéis viviendo la vida de alguien. No os dejéis atrapar por el dogma, que es vivir con el resultado de las creencias de otra gente. No dejéis que el ruido de las opiniones ajenas silencien vuestra propia voz interior”.

(Steve Jobs)

Agradecimientos

Al Dr. Miguel A. Teus, por su apoyo, confianza y capacidad para guiarme en los diferentes procesos de esta tesis. Nunca dejaré de asombrarme ese punto de cordura y de brillantez que tienen siempre sus comentarios y consejos.

Al Dr. Francisco Barra, por su ayuda de principio a fin, regalándome ánimo y optimismo. Gracias por estar siempre dispuesto a aconsejarme.

A todo el equipo de Optometría y Oftalmología de Vissum Madrid, y en particular, a la Dra. Laura de Benito, sin vosotros no hubiera podido realizar esta Tesis.

Al Dr. Miguel A. Muñoz, Juan Carlos Sanz, Jose M^a Vázquez y Félix González, vosotros fuisteis los primeros que me abristeis los ojos respecto a todas las posibilidades que ofrece el campo de la Optometría.

A mis amigos que me han animado y amparado en tantas ocasiones... Y en especial a Teyma, Fer y Jose.

A mi madre Araceli, por haberme enseñado desde muy pequeña a luchar por mis sueños y no ceder en el empeño. A mi padre Luis, por creer en mi y mostrarme que la independencia personal, la superación y la inquietud son virtudes.

A mi hermano, tíos y primos, por estar siempre cerca a pesar de las largas ausencias.

Y por último, a Jaime, por su paciencia constante, por hacerme soñar, reír, vivir. Por estar siempre a mi lado a pesar de crecer cada uno de manera algo diferente. Siempre serás mi “número primo”.

Índice

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Introducción a la Cirugía Refractiva	
2. La Cirugía Incisional	
(a) La Queratotomía Radial (RK)	
(b) La Queratotomía Astigmática (AK)	
3. Las Técnicas de Cirugía Térmica	
4. La Cirugía Intraocular	
5. Los Procedimientos Lamelares	
(a) La Queratomileusis	
(b) La Epiqueratofaquia	
(c) La Queratoplastia Lamelar Automatizada (ALK)	
6. El láser Excimer	
(a) Ablación de Superficie con Queratectomía Fotorrefractiva (PRK)	
(b) Queratectomía Subepitelial con Láser (LASEK)	
(c) Queratomileusis in situ con Láser Excimer (LASIK)	
(d) Microqueratomo de Láser de Femtosegundo	
(i) Interacciones Corneales	
(ii) Creación del Colgajo Corneal con el Láser de Femtosegundo	
(iii) Espesor y Seguridad del Colgajo Corneal	
(iv) Diámetro y Centrado del Colgajo	
(v) Cicatrización Estromal e Inflamación	
(vi) Calidad del Lecho Estromal y Análisis del Frente de Onda	
(vii) Ectasia Corneal y Biomecánica	
(viii) LASIK de Femtosegundo de Colgajo Fino o Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo (FSBK)	
(ix) Complicaciones del Láser de Femtosegundo	
(x) Comparación de los Resultados Refractivos tras LASIK con Femtosegundo y Microqueratomo Mecánico	
HIPÓTESIS.....	35
OBJETIVOS.....	39

Índice

MATERIAL Y MÉTODOS	43
1. Población Muestral, Criterios de Exclusión y Examen Preoperatorio General	
2. Datos Generales de Análisis Estadístico	
3. Criterios de Inclusión, Técnicas Quirúrgicas, Seguimiento y Análisis Estadísticos Específicos de cada Estudio	
3.1. Comparación IntraLASIK-LASIK en Hipermetropía	
3.2. Comparación Queratectomía Sub-Bowman con Femotsegundo-LASEK en Miopía	
3.3. Incidencia de Queratitis Lamelar Difusa asociada con IntraLASIK con Femtosegundo de 15 kHz vs LASIK con Microqueratomo Moria M2	
RESULTADOS	55
1. Comparación IntraLASIK-LASIK en Hipermetropía	
2. Comparación Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo-LASEK en Miopía	
3. Incidencia de Queratitis Lamelar Difusa asociada con IntraLASIK con Femtosegundo de 15 kHz vs LASIK con Microqueratomo Moria M2	
DISCUSIÓN	69
1. Comparación IntraLASIK-LASIK en Hipermetropía	
2. Comparación Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo-LASEK Miopía	
3. Incidencia de Queratitis Lamelar Difusa asociada con IntraLASIK con Femtosegundo de 15 kHz vs LASIK con Microqueratomo Moria M2	
CONCLUSIONES	81
REFERENCIAS	85
ANEXO:	
Publicaciones científicas surgidas de esta tesis doctoral.....	113

Abreviaturas

AAO: Aberraciones de Alto Orden

AINES: Antiinflamatorios no Esteroideos

AK: Queratotomía Astigmática (Astigmatic Keratotomy)

ALK: Queratoplastia Lamelar Automatizada (Automated Lamellar Keratoplasty)

AVcc: Agudeza Visual con compensación

AVsc: Agudeza Visual sin compensación

BSS: Solución Salina Isotónica (Balanced Salt Solution)

DLK: Queratitis Lamelar Difusa (Diffuse lamellar keratitis)

Excimer: Excited Dimer

FS: Femtosegundo

FSBK: Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo (Femtosecond Sub-Bowman Keratomileusis)

IR: Infrarrojo

LASEK: Queratectomía Subepitelial con Láser (Laser-Assisted Subepithelial Keratectomy)

LASIK: Laser in Situ Keratomileusis (Laser in Situ Keratomileusis)

MM: Microqueratomo Mecánico

MMC: Mitomicina C

OBL: Capa de Burbujas opaca (Opaque Bubble Layer)

PRK: Queratectomía Fotorrefractiva (Photorefractive Keratectomy)

RK: Queratotomía Radial (Radial Keratotomy)

TLSS: Síndrome de Sensibilidad Transitoria a la Luz (Transient Light Sensitivity Syndrome)

“El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra”.

(Claude Bernard. Fisiólogo francés)

Introducción

1. Introducción a la Cirugía Refractiva

Los errores refractivos significativos están presentes en aproximadamente el 50% de la población española (1). El error refractivo provoca que la imagen de un objeto no se focalice en la retina resultando en una imagen borrosa localizada bien delante de la retina, en el caso de la miopía o bien por detrás en la hipermetropía.

Tradicionalmente, el desenfoque de la imagen retiniana se ha compensado con lentes oftálmicas montadas en gafas o con lentes de contacto, aunque en los últimos 20 años se ha extendido la corrección de la ametropía por medio de cirugía refractiva.

La estructura ocular que proporciona mayor potencia al ojo es la superficie anterior de la córnea que es responsable de un 60-70% del poder dióptrico total. El cristalino es la segunda (2).

Esta característica de la cara anterior de la córnea hace que su cambio de curvatura se traduzca en un cambio de potencia ocular, por lo que algunas técnicas de cirugía refractiva se basan en modificar su curvatura convexa.

La miopía puede ser tratada aumentando el radio de curvatura central haciéndola más plana con menos potencia. El tratamiento de la hipermetropía consiste en lo contrario, es decir, disminuir el radio de curvatura central para aumentar su potencia dióptrica.

Las técnicas quirúrgicas para corregir el error refractivo se pueden dividir en cuatro tipos de procedimientos: incisionales, térmicos, intraoculares y lamelares.

2. La Cirugía Incisional

La cirugía incisional incluye la queratotomía radial y la queratotomía astigmática. Estos procedimientos se basan en realizar incisiones para debilitar la estructura corneal de manera que la presión intraocular y las fuerzas biomecánicas induzcan cambios en la curvatura corneal (3)(4). Generalmente las incisiones se realizan con una cuchilla de diamante fina y afilada.

Las ventajas principales de la cirugía incisional respecto a otros procedimientos refractivos son: instrumentación barata, rápida recuperación visual y una zona central transparente que no ha sido alterada.

(a) *La Queratotomía Radial o RK (Radial Keratotomy)*, consiste en la realización de incisiones radiales en la periferia de la córnea de una profundidad entre el 85-95% del grosor corneal. La miopía se corrige porque al debilitar la córnea con las incisiones, la zona central se aplanan y la periferia se hace más curva (3)(4). Las desventajas de este procedimiento son: baja predictibilidad, limitación en la corrección dióptrica máxima y los efectos secundarios del debilitamiento corneal que pueden provocar fluctuaciones diurnas en la visión y regresión hipermetrópica. Estas limitaciones han llevado a su abandono en favor de técnicas más precisas (5-9).

(b) *La Queratotomía Astigmática o AK (Astigmatic Keratotomy)*, consiste en la realización de incisiones perpendiculares al eje más curvo. La incisión aplanan dicho eje y, por el fenómeno de acoplamiento, (10)(11) se hace más curvo el eje perpendicular, el más plano, de forma que se consigue disminuir el astigmatismo sin variar notablemente el equivalente esférico preexistente. La capacidad de corrección del astigmatismo depende del número de incisiones, de la profundidad de la incisión, de la longitud de la misma, de la distancia al eje visual y de la edad del paciente (12) (13). Este procedimiento es útil en la cirugía de catarata para ayudar a reducir el astigmatismo preoperatorio (14-16). En pacientes que buscan eliminar su defecto refractivo y no presentan catarata, el láser excimer ofrece mayor predictibilidad que la AK (12). La cirugía incisional, con la posible excepción de la AK, se ha abandonado a favor de otras técnicas quirúrgicas.

3. Las Técnicas de Cirugía Térmica

La termoqueratoplastia láser (17-19) y la queratoplastia conductiva (20), se basan en aplicar calor en la cornea periférica para provocar una banda de contracción en la periferia de la córnea resultando en una disminución del radio de curvatura central (21). La ventaja principal es la capacidad de corregir la hipermetropía sin alterar la zona central de la córnea. Sin embargo, los principales inconvenientes son la regresión hipermetrópica y la baja predictibilidad (20)(22) .

4. La Cirugía Intraocular

Consiste en cambiar el estado refractivo del ojo implantando una lente retirando el cristalino, o bien, manteniendo el mismo. La ventaja

principal de estos procedimientos es la rápida recuperación en errores refractivos elevados; por el contrario, hay que tener en cuenta las posibles complicaciones intraoculares graves como la descompensación corneal, el glaucoma y el desprendimiento de retina entre otros.

5. Los Procedimientos Lamelares

Incluyen una gran variedad de técnicas diseñadas para alterar directamente la forma de la córnea bien mediante adición o mediante la retirada de tejido.

Las técnicas iniciales como la epiqueratofaquia y la queratectomía automatizada lamelar han sido reemplazadas por la queratectomía fotorrefractiva o PRK (Photorefractive Keratotomy) y el láser in situ keratomileusis (LASIK). Estos procedimientos pueden corregir un amplio rango de errores refractivos incluyendo la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo.

Barraquer fue quien por primera vez propuso la primera técnica de sustracción de tejido, la keratomileusis (23). Este procedimiento era técnicamente complejo y sofisticado.

(a) *La Keratomileusis* consistía en realizar una queratectomía lamelar con un microqueratomo para obtener un lenticulo completo. El lenticulo era congelado y colocado en un torno en el que se eliminaba tejido corneal central para corregir miopía, o bien periférico para la hipermetropía. Este lenticulo corneal se recolocaba sobre la córnea, frecuentemente con suturas. Las complicaciones intraoperatorias incluían resecciones irregulares o descentradas, perforación y pérdida del lenticulo. Las complicaciones postoperatorias significativas incluían astigmatismo irregular, epitelización retrasada, opacidades en la interfase, ectasia central y pérdida de células endoteliales.

(b) *La Epiqueratofaquia* se desarrolló para eliminar la complejidad de la disección lamelar y el tallado intraoperatorio de la keratomileusis (24-26). Se basaba también en tallar un lenticulo corneal para darle el poder dióptrico necesario y suturarlo a la córnea. Pero en este caso, se utilizaba un lenticulo de una córnea donante que se suturaba a la córnea receptora, que simplemente se había desepitelizado manteniéndose intacta la capa de Bowman y el estroma. Las complicaciones de esta técnica derivaron

fundamentalmente de la dificultad en la reepitelización del injerto, con la consiguiente alta incidencia de infección y necrosis del lenticulo. Junto a estas complicaciones, los resultados refractivos muy variables y el importante porcentaje de pacientes que perdían líneas de agudeza visual mejor corregida llevaron a su abandono (27-30).

(c) *La Queratoplastia Lamelar Automatizada o ALK (Automated Lamellar Keratoplasty)* fue diseñada para superar las limitaciones de crear y tallar un lenticulo. ALK es el precursor del LASIK. Esta técnica consistía en crear con un microqueratomo un colgajo lamelar no completo. Un segundo paso del microqueratomo era necesario para eliminar un lenticulo pequeño, plano, del lecho estromal para volver a reposicionar el colgajo lamelar y corregir la miopía. Los resultados de esta técnica eran poco predecibles y fue abandonada cuando se consiguió un tallado mucho más preciso con el láser excimer. Por otra parte, este procedimiento no se extendió para la corrección de la hipermetropía debido a la inestabilidad corneal, a la miopía progresiva y a la ectasia corneal observada en algunos pacientes.

6. El Láser Excimer

El láser excimer, que es la forma abreviada de “excited dimer” láser, es una mezcla de fluoruro de argón con un gas reactivo, que produce un tipo de luz en el extremo del espectro de los ultravioletas (193 nm) que permite modificar la superficie del tejido corneal con el fin de modificar sus parámetros refractivos a través de una interacción fotoquímica entre el haz del láser y el tejido. Este láser se ha impuesto como método de elección para los cirujanos queratorrefractivos a nivel mundial. Una de las ventajas principales del láser es la precisión microscópica (inferior a una micra) que tiene a la hora de eliminar tejido con cada impacto siendo imposible de conseguir esta precisión con otros procedimientos.

El láser excimer libera fotones de alta energía que provocan la rotura de las uniones moleculares de la superficie tratada. Las partículas son expelidas a gran velocidad lo que ayuda a disipar más energía minimizando el daño térmico del tejido adyacente. La superficie ablacionada posee la ventaja de ser más lisa que la obtenida con otras técnicas quirúrgicas.

Los principios ópticos del láser para la corrección de la ametropía son sencillos y están muy desarrollados. La miopía se corrige ablacionando el tejido en el centro del eje visual y la hipermetropía aplicando el

láser excimer en forma de anillo alrededor del eje visual. Por último, el astigmatismo se corrige mediante una ablación “tórica” de tejido estromal en el eje correcto.

Actualmente, hay disponibles dos métodos de liberación de energía. El primero en desarrollarse fue el de haz ancho, en el que el área de láser que incide en la córnea está determinada por la apertura de un diafragma a través de la cual pasa el haz de láser, incidiendo en la córnea simultáneamente en toda el área tratada. La cantidad de corrección viene definida por el número de pulsos y el diámetro de la ablación. La ablación de haz ancho tiene la ventaja de que el tiempo de tratamiento es relativamente corto lo que facilita mantener una buena fijación por parte del paciente y menor tasa de deshidratación del estroma corneal, lo que tiene un efecto directo en la predictibilidad del resultado refractivo total.

Las desventajas principales de este sistema son la dificultad de corregir defectos refractivos complejos como la hipermetropía y el astigmatismo hipermetrópico, además de que ante cualquier irregularidad en el perfil de energía del haz puede quedar impresa en la córnea, lo que se traduce en astigmatismo irregular y resultados refractivos impredecibles. A pesar de la aparente uniformidad de la energía del haz, se pueden observar diferentes patrones topográficos de los cuales, las islas centrales, pueden influir significativamente en la función visual de los pacientes manifestándose en una disminución de visión, diplopia monocular y deslumbramiento por la noche. Para solucionar estos problemas, los fabricantes han desarrollado un ajuste a sus perfiles de ablación para reducir las incidencias de islas centrales.

El segundo método de liberación de energía es por medio de láser de punto volante con un haz de diámetro pequeño (entre 0,7 mm y 2,0 mm) que, barriendo la superficie de la córnea y modificando su longitud y orientación según un patrón predeterminado o semiautorizado dirigido por ordenador gracias a unos espejos galvanométricos, consigue ablaciones más regulares y la corrección de defectos refractivos más complejos.

La ventaja de estos láseres de punto volante es una mayor flexibilidad para tallar distintos patrones de ablación (31), lo que ha permitido la introducción de ablaciones esféricas, que tratan de mantener la forma prolata fisiológica de la córnea para conseguir una mejor calidad visual postoperatoria, y de ablaciones guiadas por aberrometría (32). Evitan

además los patrones topográficos irregulares, como las islas centrales, propios de los láseres de haz ancho, consiguiendo una topografía postoperatoria más regular, con mayor zona óptica efectiva y con un cambio en la curvatura corneal más progresivo que estos últimos (33). El inconveniente teórico de los láseres de barrido es la posible irregularidad en la ablación si no hay un perfecto alineamiento de la córnea con el láser (34). Los sofisticados sistemas de rastreo ocular (“eye tracking”) han permitido seguir los movimientos oculares y desplazar así el impacto en microsegundos (35) para mantener el perfil de ablación regular (36)(37).

Las diferentes técnicas de cirugía refractiva con láser excimer son:

(a) Ablación de Superficie con Queratectomía Fotorrefractiva o PRK (acrónimo en inglés de Photorefractive keratectomy)

Los primeros ensayos que se realizaron fueron con PRK. En la PRK, la córnea se remodela aplicando el láser excimer sobre la capa de Bowman y el estroma anterior. El epitelio corneal puede eliminarse por medio del láser, mediante raspado con bisturí o con el empleo de alcohol diluido y un bastoncillo de celulosa.

La mayoría de los pacientes experimentan dolor de moderado a severo en el postoperatorio inmediato, hasta que se produce la reepitelización. Generalmente se prescriben analgésicos orales para aliviar el dolor y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tópicos para reducir el dolor y la fotofobia tras la cirugía (38)(39), así como lentes de contacto terapéuticas. Los AINEs tópicos, aunque muy útiles para controlar el dolor (38)(39), han visto limitado su uso debido a varios casos de adelgazamiento y “melting” corneal asociados a su aplicación (40-43).

Respecto a la respuesta cicatricial, la agresión a la córnea tras PRK provoca inicialmente una apoptosis de los queratocitos, seguida de una migración y proliferación de los queratocitos circundantes para repoblar la zona (44), y una diferenciación de estos hacia miofibroblastos (45), que se caracterizan en el examen con microscopio confocal por provocar una mayor dispersión de la luz tanto por el aumento de reflectividad de su núcleo como de su cuerpo celular y sus prolongaciones (46-48). Al mismo tiempo, la eliminación del tejido estromal dañado, y su sustitución por colágeno y matriz extracelular nuevos, da lugar a un tejido más desorganizado y denso (46), que contribuye a disminuir la transparencia corneal (46-48). Esta disminución de la transparencia corneal es lo

que se denomina con el término anglosajón “haze”, anglicismo que se traduce como “turbidez”, y mantendremos este último término en esta tesis aunque el uso del término anglosajón esté muy extendido en la comunidad oftalmológica hispanohablante. Una vez cerrada la lesión epitelial, cesa la cascada inflamatoria y el número de miofibroblastos disminuye progresivamente (44)(45)(49-52).

La aparición de turbidez corneal subepitelial densa es poco frecuente, aunque se puede observar con mayor frecuencia en tratamientos de PRK de ablaciones profundas, pudiendo reducir la AVcc. Con el fin de disminuir la incidencia de aparición de turbidez corneal puede aplicarse mitomicina C en los tratamientos de PRK (53).

Inicialmente, el diámetro de zona de ablación era relativamente pequeño entre 4.0-5.0 mm, por la creencia de que ablaciones de mayor diámetro, que conllevan mayor profundidad de ablación corneal central, producirían mayor cicatrización (54)(55). Estas zonas pequeñas de tratamiento provocaban en los pacientes problemas en su visión nocturna tales como deslumbramiento y halos alrededor de las luces en bajas condiciones de iluminación. Cuando fue evidente que la cicatrización no era un problema significativo, gradualmente se fue aumentando los diámetros de zona a tratar a 6.0 mm o más, disminuyendo la incidencia de problemas de visión nocturna y mayor predictibilidad en el resultado refractivo (56-59). Pero este aumento en el diámetro de la zona de tratamiento limitaba la posibilidad de tratar miopía alta, ya que la ablación profunda se acompaña de mayor respuesta cicatricial, con riesgo de pérdida de transparencia corneal y regresión refractiva (54)(60-62).

En general, los resultados refractivos de la PRK en el rango de 1 a 7 D de miopía son satisfactorios. Esta técnica consigue un alto índice de conservación de la AVcc con mínimas complicaciones. En la mayoría de series, el 90% de los pacientes consiguen una AVsc de 20/40 o superior y una graduación cercana a la emetropía en +/- 1.00D (60). En este grupo de miopía moderada, las hipercorrecciones iniciales suelen regresar hacia la emetropía a lo largo de varios meses, alcanzando la estabilidad en 6-12 meses (54)(60-62). Los pacientes con alta miopía sufren regresiones aún pasados 6-12 meses tras PRK, supuestamente debido a procesos de hiperplasia epitelial y/o regeneración estromal, que dan lugar a un aumento de curvatura en la zona tratada (63).

Los dos únicos estudios disponibles con seguimiento de PRK de 12 años (64)(65) mostraron que la refracción seguía estable desde la revisión del año (64) o dos años (65) tras la cirugía, con una mínima variación en la revisión a los 12 años, que entraba dentro de los cambios refractivos considerados normales por la edad. Esto supone una gran ventaja de la cirugía de superficie frente a las técnicas previas, como la QR, que mostraron generar un cambio hipermetrópico progresivo durante años tras la cirugía (5-9).

La lenta recuperación visual (66), el deseo de evitar el dolor postoperatorio característico y la limitación en el tratamiento de miopías altas llevaron a renovar el interés por la técnica de queratomileusis (67) (68) y por la ALK, modificándolas de forma que la corrección se realizara sobre el lecho estromal, no sobre el lenticulo (queratomileusis in situ, a diferencia de la primera técnica de queratomileusis propuesta por Barraquer) y sustituyendo la imprecisión del corte con microqueratomo propio de la ALK por la exactitud de la ablación con láser (Queratomileusis in situ con láser excimer -LASIK) (69-71).

(b) Queratectomía Subepitelial con Láser o LASEK (LASER ASSISTED SUBEPITHELIAL KERATOMILEUSIS)

La técnica queratectomía subepitelial con láser (LASEK), es una modificación de la técnica de PRK en la que se conserva el epitelio corneal, separándolo cuidadosamente con alcohol antes de la ablación superficial y reponiéndolo una vez concluida la misma. La primera ablación de superficie con recolocación del epitelio al finalizar la ablación fue realizada por Azar en 1996 (72)(73), aunque el procedimiento fuera más tarde popularizado por Camellin (74)(75), quien acuñó el término de “laser-assisted subepithelial keratectomy” (LASEK) (76). Las ventajas potenciales del LASEK frente a la PRK son: menor molestia postoperatoria, menor formación de fenómenos cicatriciales postoperatorios y recuperación visual más rápida.

La técnica quirúrgica del LASEK, consiste en aplicar una solución de etanol al 15-20% sobre el epitelio para debilitar las uniones hemidesmosómicas existentes entre el epitelio corneal y la membrana de Bowman. A continuación, la lámina epitelial puede separarse fácilmente y debe protegerse manteniéndola fuera de la zona de tratamiento. Tras la ablación estromal, la lámina epitelial se recoloca en su posición original,

cubriendo el área donde se ha aplicado el láser (73-79).

Los mecanismos de cicatrización del LASEK, al igual que en la técnica PRK, también producen una cicatriz fibrótica e hiper celular en la interfase debido a la interacción epitelio-estroma, ya que pese a la recolocación del colgajo epitelial, éste no es viable tras la aplicación del alcohol, y la reepitelización se realiza por debajo del colgajo epitelial (44). Sin embargo si se ha visto que la reepitelización en el LASEK está retrasada respecto a la PRK, probablemente debido a que el colgajo epitelial pese a ser inviable, actúa como barrera mecánica para el paso de citoquinas desde la lágrima al estroma, lo que conseguiría independizar el proceso de cicatrización del epitelio y del estroma (44). En modelos animales se ha observado un menor depósito de colágeno tipo III tras el LASEK que tras la PRK (80).

La proliferación de los queratocitos puede disminuirse con la aplicación de mitomicina C (MMC) tópica. Esto se ha demostrado en modelos experimentales, in-vivo y en córneas de banco (por una menor aparición de turbidez estromal) (81-84).

Se han comparado los resultados de LASEK con PRK. Generalmente los resultados son equivalentes. Algunos estudios muestran menor puntuación en dolor y menor turbidez tras LASEK que con PRK mientras que otros estudios han descrito menor dolor y mejor agudeza visual con PRK (77)(79)(85-89).

En los últimos años, el LASEK se ha ido popularizando y se han publicado resultados de numerosas series con este procedimiento. Taneri y col. (90) realizaron una revisión de los trabajos publicados hasta la fecha. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes: el índice de seguridad fue 1, el índice de eficacia (de los tres trabajos que proporcionaban datos a los seis meses) fueron 0.76, 0.89 y 1.02. La predictibilidad fue un 83% de los casos con una refracción residual entre ± 0.50 D de la refracción deseada y un 98.35% entre ± 1.00 D. Aunque algunos autores refieren una tendencia a la hiper corrección con el nomograma utilizado para la PRK (91) y proponen un ajuste del nomograma (76), otros autores refieren hipocorrección (89). La revisión de todas las series mostraba que la técnica no presentaba riesgo de complicaciones importantes tales como infecciones, erosiones recurrentes, cicatrices o turbidez estromal.

Con respecto a la hipermetropía, varios estudios (92)(93) muestran buenos resultados tanto en eficacia como en seguridad con LASEK para corregir hasta +5.00 D, con mejores resultados que los obtenidos con

PRK (92).

(c) Queratomileusis in situ con Láser Excimer o LASIK (Laser Assisted in Situ Keratomileusis)

La técnica queratomileusis in situ con láser excimer (LASIK), es una técnica que se realiza en dos etapas y combina la cirugía lamelar con la aplicación de láser (94). Se ha convertido en la técnica más extendida.

Entre sus principales ventajas respecto a las técnicas de ablación de superficie se encuentran: mayor rapidez en la recuperación visual, menos molestias postoperatorias, menor incidencia de aparición de cicatrices o turbidez corneal (en los pacientes con defectos refractivos elevados), menor tasa de regresión y una refracción más estable al tratar miopía y astigmatismo (95-102). No hay que olvidar un patrón topográfico más homogéneo (103).

Durante la técnica LASIK, se crea un colgajo en la superficie corneal mediante el uso de un microqueratomo mecánico (MM) que se levanta antes de aplicar el láser excimer sobre el lecho estromal. Finalizado el tratamiento con el láser, el colgajo se recoloca en su posición original.

La cicatrización consiste en la formación de una cicatriz no fibrótica e hipocelular en la interfase, caracterizada por una densidad de queratocitos disminuida, sin fenotipo de miofibroblastos, y con una matriz extracelular formada fundamentalmente por proteoglicanos, con escaso colágeno (y sin colágeno tipo III) (46). La ventaja de este tipo de cicatriz es que no produce pérdida de transparencia corneal, ya que no se detectan los miofibroblastos propios de la respuesta estromal a la ablación de superficie.

En los ensayos clínicos publicados en los que se compararon los resultados entre PRK y LASIK para la corrección de la miopía baja-moderada, no se encontraron diferencias en la seguridad y la eficacia entre ambas técnicas (85)(102)(104)(105). Asimismo, mostraron una eficacia similar para el tratamiento del astigmatismo (106). Un meta-análisis realizado sobre los estudios y series de casos publicados al menos 5 años antes sugiere mayor seguridad y eficacia tras LASIK que tras PRK (107).

Respecto al LASEK, un estudio publicado por de Benito-Llopis y colaboradores en el que compararon los resultados de LASEK frente a LASIK para la corrección de miopía baja, observaron que la recuperación

de la visión tras LASEK era significativamente más lenta que con LASIK aunque los resultados visuales eran similares a los 3 meses de la cirugía (108). Para la corrección de miopía moderada, un estudio de Teus y col. en el que comparaban LASIK vs LASEK refirieron que los índices de seguridad y eficacia eran similares en ambas técnicas aunque se evidenció una tendencia hacia la hipercorrección en el grupo LASEK directamente relacionado con el grado de error refractivo preoperatorio (109).

Una revisión de todas las publicaciones sobre el LASIK realizada por la Academia Americana de Oftalmología (110) confirmó la seguridad y eficacia de esta técnica para el tratamiento de miopía baja-moderada.

Respecto a la hipermetropía, otra revisión de las publicaciones disponibles (111) concluyó que el LASIK permite la corrección de la hipermetropía con muy buenos resultados visuales y refractivos en rangos de hipermetropía bajos ($\leq 3D$) y moderados ($4D$), aunque los resultados de eficacia y seguridad en hipermetropías mayores ($>4D$) son notablemente peores (112).

Se creyó inicialmente que el LASIK, gracias a la disminución en la aparición de turbidez, permitiría aumentar el rango dióptrico tratable para la corrección de miopía (96)(100)(113-115). Sin embargo, la tendencia a la regresión tras ablaciones en ametropías altas (100)(114-117) y la aparición de la complicación más grave asociada al LASIK, la ectasia corneal (117-121), mostraron que el límite de dioptrías tratables con LASIK debía ser menor del inicialmente propuesto (118). La ectasia iatrogénica o inducida postLASIK es una complicación que puede afectar severamente a la visión. Está relacionada con el debilitamiento de la resistencia mecánica de la córnea. El colgajo corneal no contribuye a la biomecánica de la córnea ya que la mayor parte de la resistencia corneal depende únicamente del grosor residual del lecho estromal. Consiste en un proceso no inflamatorio de la córnea con progresivo adelgazamiento y aumento de la curvatura de la misma, que genera miopización progresiva y aparición de astigmatismo irregular y que finalmente provoca pérdida de AVcc. La ectasia se asoció fundamentalmente a un lecho estromal residual excesivamente fino (121)(122), a ablaciones profundas (118) (121)(122) o a topografía preoperatoria irregular (119)(120)(122). La aparición de ectasia postLASIK llevó a restringir el número de pacientes sometidos a esta cirugía y aumentar los límites de seguridad en cuanto

al grosor corneal central preoperatorio considerado apto para LASIK, un lecho estromal de 250 micras o el 50% de grosor total original (123-125), prestar atención a los patrones topográficos considerados no sospechosos de ectasia postoperatoria y al rango dióptrico susceptible de ser operado con esta técnica (126-129).

A pesar de los buenos resultados refractivos y visuales obtenidos con LASIK, esta técnica no está exenta de complicaciones; algunas de ellas relacionadas con los MM (130)(131), como un colgajo incompleto o irregular debido a que la cuchilla se detiene antes de alcanzar la posición planeada de la bisagra, la obtención de colgajos libres o parciales, la aparición de agujeros centrales en el colgajo ("buttonholes") e incluso la penetración en cámara anterior con los microqueratomos más antiguos, suponían riesgos importantes. Las complicaciones postoperatorias (132) asociadas al hecho de crear un colgajo estromal (131), como los pliegues o las estrías del lentículo (133)(134), el endocrecimiento epitelial (135) (136), la queratitis lamelar difusa (DLK) (137)(138), la queratitis infecciosa en la interfase (139)(140) o la epiteliopatía neurotrófica (141) y el ojo seco (142), suponían un riesgo inherente a la cirugía lamelar con corte que se ha sugerido que sería menos frecuente en la cirugía de superficie tipo PRK ó LASEK.

La necesidad de disminuir los riesgos asociados al colgajo ha llevado al desarrollo de MM más seguros y a la investigación de métodos de corte lamelar distintos (143).

(d) Microqueratomo de Láser de Femtosegundo

El láser de femtosegundo (FS) administra pulsos ultracortos de una duración de 600-800 fs. Su longitud de onda se sitúa en el infrarrojo (IR). La córnea es transparente a los IR por lo que no absorbe la energía del láser de FS, a diferencia de la del láser excimer. La característica principal del láser de FS es que puede obtenerse una gran potencia con pulsos de baja energía de hasta 300 mW (+/- 30mW).

El modelo de FS más utilizado en Estados Unidos y Europa es el IntraLase®, que está creado por un sistema de Nd: (matriz de amplificación de cristal mezclada con neodimio) y emite en una longitud de onda de 1053 nm (figura 1).

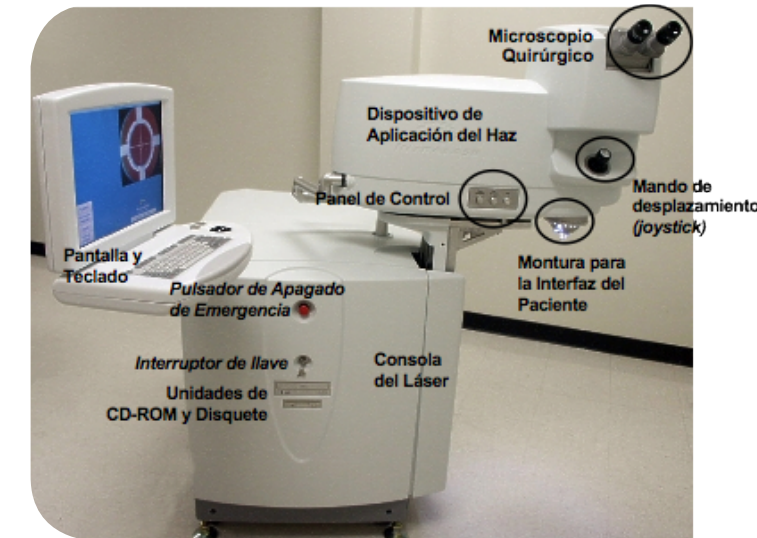


Figura 1: IntraLase® de femtosegundo

La emisión de pulsos de baja energía requiere un amplificador de pulsos situado después del generador (sistema de amplificación de pulsos). El sistema de emisión, compuesto por dos galvanómetros perpendiculares (espejos rotatorios) permite la emisión tridimensional del láser. El haz se enfoca a la profundidad corneal deseada por medio de una lente esférica convergente. La frecuencia de repetición de los impactos puede ser de 15 kHz, 30kHz y 60 kHz aunque actualmente es el de 60kHz el más utilizado, con un tamaño de punto (spot) < 3 micras. La energía de los pulsos empleados para la creación del colgajo corneal varía entre 0,3-10 μ J.

(i) Interacciones Corneales

El láser de FS produce un fenómeno de disrupción molecular en la córnea debido a la ionización atómica. El haz debe enfocarse en un punto lo suficientemente pequeño para alcanzar el umbral de fluencia requerido (energía por unidad de superficie).

La ionización que acontece durante los pulsos ultracortos es provocada por la absorción multifotónica, es decir, por la absorción simultánea de varios fotones por un solo electrón de un átomo, lo que confiere la energía suficiente para liberar el electrón. El fenómeno no es lineal (144), sino que varía exponencialmente con el número de fotones absorbido.

El electrón liberado a su vez genera otros electrones libres por colisión, en un proceso conocido como ionización en avalancha.

Con los pulsos ultracortos la energía permanece concentrada próxima al impacto, y la interacción entre el láser y la materia es efímera. La energía tan elevada se transfiere rápidamente al medio contiguo. El tejido objetivo es vaporizado directamente y el vapor resultante posee una energía cinética muy elevada, que crea una onda acústica que disipa la mayor parte de la energía. El volumen de materia vaporizada (burbuja de cavitación) es pequeño y muy concreto. Cuanto más corto sea el pulso, es necesario un menor umbral de fluencia para vaporizar el tejido objetivo. De esta forma, se reduce la energía del pulso requerida y también el tamaño de la burbuja de cavitación. Los efectos térmicos colaterales de los pulsos del FS son mínimos. De hecho, la zona de daño térmico se extiende muy poco por fuera de la burbuja de cavitación (145).

El proceso de fotodisrupción generado por el láser de FS produce burbujas de cavitación que se expanden para crear un plano de escisión en el tejido corneal. Estas burbujas de alta presión tienden a expandirse en la vía de menor resistencia y producen lo que se denomina “capa de burbuja opaca” (OBL) (146).

La expansión de las burbujas producidas durante el corte central se sitúan en el espacio interlamelar estromal, creando un plano de escisión perpendicular (figuras 2,3,4).

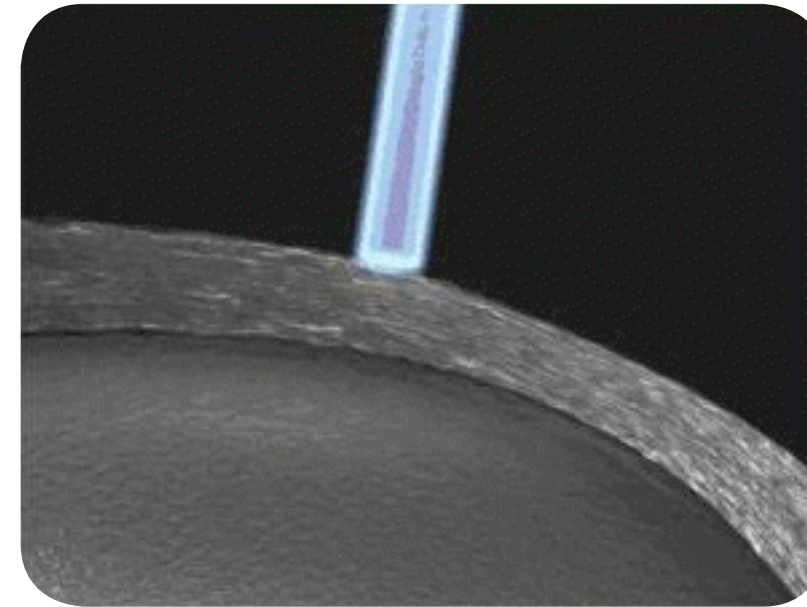


Figura 2: Pulso ultracorto de energía

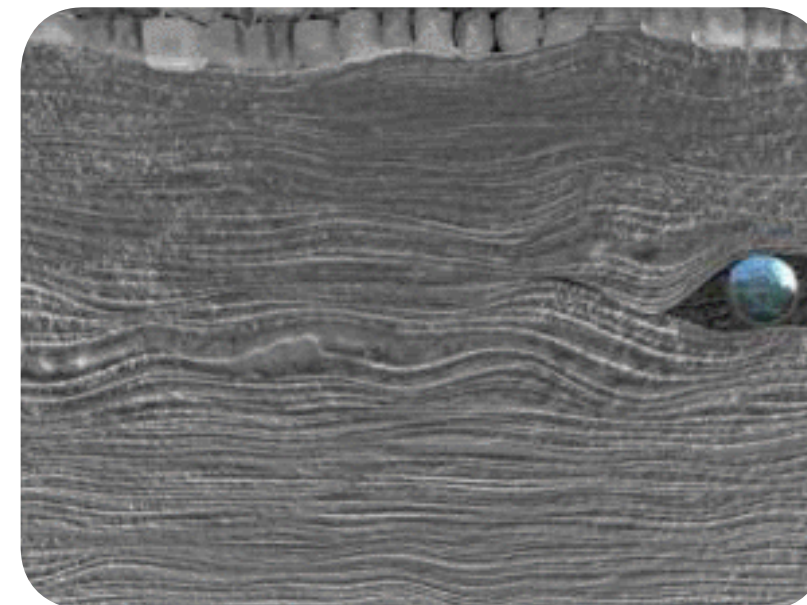


Figura 3: Burbuja de cavitación

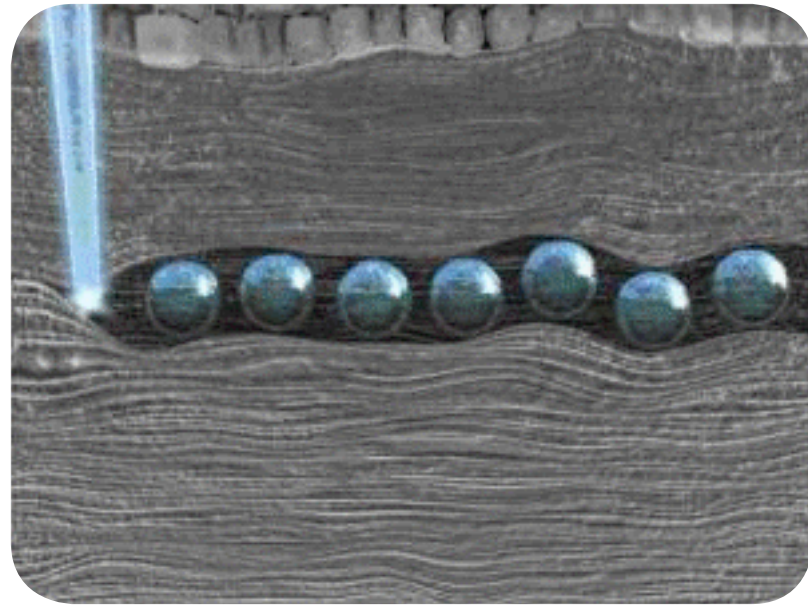


Figura 4: Burbujas de cavitación creando un plano de excisión

Por otra parte, el láser de FS crea periféricamente a la bisagra un bolsillo para facilitar la liberación y limpieza de las burbujas de cavitación del colgajo, compuestas principalmente de agua y gas de dióxido de carbono. Estas burbujas se vacían en cuestión de minutos o de unas horas, en una combinación de difusión y acción activa de la bomba del endotelio.

Una OBL excesiva puede interferir con el mecanismo de búsqueda (Eye Tracker) durante la ablación con el láser excimer, especialmente si ésta se localiza en la pupila (146).

Bien es cierto que estas burbujas eran frecuentes con el láser de IntraLase de 15 kHz, especialmente en colgajos de espesores gruesos y de diámetros pequeños, (146) no siendo tan comunes en modelos posteriores como el IntraLase de 60 kHz.

En raras ocasiones, las burbujas de gas aparecen en la cámara anterior tras el tratamiento con el láser de FS. Estas burbujas están probablemente asociadas con la creación del bolsillo y la sucesiva expansión a través del estroma hacia la cámara anterior. Lifshitz y col. (147) postularon que, en raras ocasiones, las burbujas son empujadas a la cámara anterior por ondas de choque si las láminas estromales son débiles y hay fugas en las uniones fuertes de las células endoteliales.

Independientemente del mecanismo implicado, estas burbujas son benignas, por lo que en determinadas situaciones el tratamiento refractivo se tendrá que retrasar una hora o incluso un día, hasta que las burbujas sean reabsorbidas ya que interfieren con el mecanismo de búsqueda.

El avance vertical de gas subepitelial también es infrecuente durante la creación del colgajo con el láser de FS. Sucede cuando las burbujas de gas entran en el espacio epitelial, generalmente cuando se crea un colgajo de espesor fino (148). Se desconoce la causa real, aunque algunos autores proponen que los defectos locales en la capa de Bowman (148) o un epitelio alterado (147) contribuyen a ello debido a que pueden actuar como una vía de baja resistencia para la expansión de las burbujas (149).

(ii) Creación del Colgajo Corneal con el Láser de Femtosegundo

El anillo de succión que se debe emplear con el láser IntraLase® produce una elevación de la PIO significativa (figura 5). Según un estudio realizado en un modelo animal (ojos de cerdo) la PIO media que se alcanza durante el tiempo de succión es de $89,24 \pm 24,26$ mm Hg y de $119,33 \pm 15,88$ mm Hg durante el corte (150). Para obtener una queratectomía con superficies paralelas resulta crucial el empleo de un cono que incorpora una lente de aplanación de cristal.

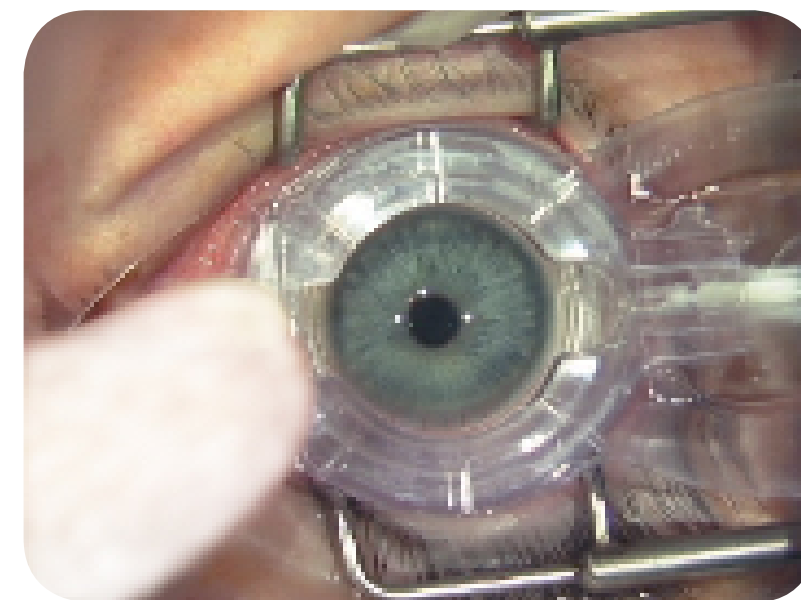


Figura 5: Anillo de succión empleado en el láser IntraLase®

La profundidad de la queratectomía oscila de 90 a 400 micras. El diámetro del colgajo puede ser entre 5,0 y 9,5 mm.

Todos los colgajos se crean mediante una resección en dos etapas: en primer lugar se crea un plano de resección horizontal a la profundidad seleccionada por el usuario para el colgajo, y en segundo lugar se realiza una sección parcial en arco cilíndrico denominada sección lateral y se extiende desde el plano de resección horizontal hasta la superficie corneal. En la sección lateral se deja sin tratar un segmento del perímetro para crear una bisagra del colgajo.

El programa IntraLasik permite tres patrones de barridos para la creación de colgajos lamelares. Dichos patrones, en espiral, en trama y en doble trama, afectan a la forma en que se crea la resección del lecho del colgajo.

Con el patrón en espiral, la resección se inicia a partir del centro de la córnea y progresa hacia la periferia según una serie de anillos concéntricos de diámetro creciente. Una vez terminada la sección planar, se realiza una sección lateral que comienza en el perímetro de la resección planar y progresa hacia la superficie corneal anterior, realizando así un corte vertical.

Con el patrón en trama, la resección se inicia en la ubicación de la bisagra en la periferia del colgajo. El sistema crea una cuerda lineal a través del campo de resección que intersecta en el perímetro del colgajo. Las cuerdas de resección avanzan hacia el centro del patrón rellenando un disco circular. Una vez completada la sección del disco planar, se realiza una sección lateral que se inicia en el perímetro de la resección planar y se extiende a la superficie corneal anterior.

El programa informático también permite al usuario realizar un patrón de doble barrido de trama. Cuando se selecciona esta opción, se hace pasar dos veces sucesivas el láser por el plano de resección antes de proceder a la sección lateral. Los parámetros programables del segundo barrido de trama son los mismos que los de la primera pasada. Al término de la segunda pasada se procede con normalidad a la sección lateral y la creación de la bisagra.

Las contraindicaciones para realizar un colgajo corneal con el láser de FS son: lesiones epiteliales, edema corneal, hipotonía ocular, glaucoma, existencia de un implante corneal y queratocono.

El láser de FS posee numerosas ventajas teóricas, ya que disminuyen las complicaciones intraoperatorias relacionadas con la creación del colgajo estromal con los MM como los colgajos completos e incompletos, los ojales en el colgajo o las erosiones epiteliales.

(iii) *Espesor y Seguridad del Colgajo*

La forma típica del espesor de un colgajo creado por un MM es meniscada, esto es, un espesor más grueso en la periferia y más fino en el centro (figura 6). Esta forma característica resulta en una mayor incidencia de perforaciones en ojal. Por el contrario, los colgajos creados con el láser de FS tienen un espesor más continuo por lo que lleva a un colgajo de forma planar (151) (figura 7). Esta morfología planar se traduce en un aumento de la seguridad durante su creación, siendo extremadamente raro encontrar perforaciones en ojal.

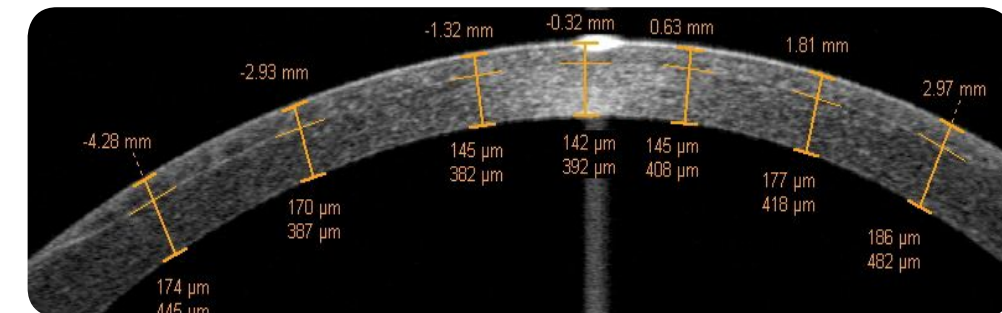


Figura 6: Imagen de un colgajo corneal realizado con un microqueratomo mecánico donde se observa su forma meniscada. Foto obtenida con Visante

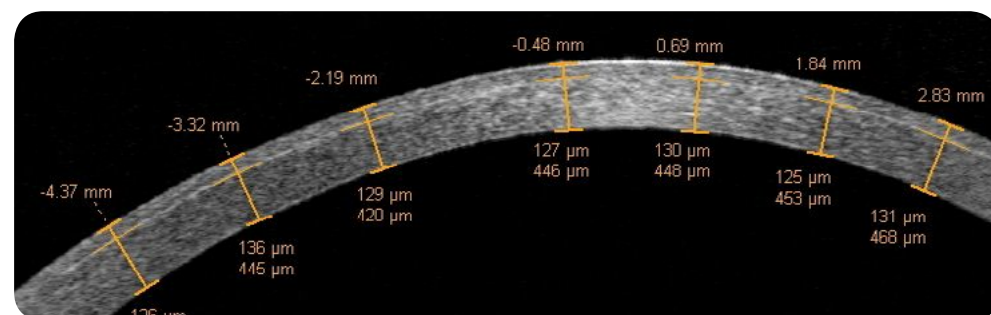


Figura 7: Imagen de un colgajo corneal realizado con el láser IntraLase® donde se observa su forma planar. Foto obtenida con Visante

Otro aspecto importante en la obtención del colgajo corneal es la variabilidad en su espesor. Estudios previos (152-155), describen una desviación estándar del espesor del colgajo con el MM en un rango entre 20 a 40 micras. Esta variación en el espesor parece estar parcialmente relacionada con el espesor variable de las córneas y los valores queratométricos.

Sin embargo, el láser de FS ha mejorado la precisión y la predictibilidad y crea colgajos con menor variabilidad en el espesor (156)(157). Stahl y col. (158) evaluaron por medio de tomografía de coherencia óptica del segmento anterior los colgajos creados con láser de FS y observaron que eran muy predecibles y reproducibles. Un estudio reciente (159), encontró que la desviación estándar del espesor del colgajo del microqueratomo de Hansatome (Bausch & Lomb) era de 25 micras mientras que con el láser IntraLase de FS de 14.5 micras. Este hallazgo sugiere que en córneas con espesores relativamente finos sería más seguro realizar el colgajo con FS gracias a su baja desviación estándar.

Hasta hace poco tiempo, se pensaba que los láseres de FS eran independientes del espesor corneal y la variación del radio de curvatura, pero Pietilä y colaboradores (160) observaron que el espesor del colgajo con un láser de FS Femto LDV de 60kHz (Ziemer Ophthalmic Systems, Port, Switzerland) en 787 ojos consecutivos era ligeramente dependiente del espesor corneal y los valores de queratometría. Además, encontraron que un aumento en el diámetro del colgajo estaba asociado con espesores mas finos en ojos miopes y referían que este láser tiende a cortar colgajos más finos que los deseados con una desviación media en el espesor del colgajo de 20 micras. Parte de esta variabilidad se atribuía a los errores de

medida en el espesor corneal medido con el paquímetro de ultrasonido.

Sin embargo, Vrygen y colaboradores obtuvieron mejores resultados de predictibilidad con el mismo láser de FS con una variación media de 3.4 micras del espesor del colgajo deseado (161).

Conociendo de antemano los errores que se cometen con la técnica de medida con el paquímetro de ultrasonido, los investigadores han decidido utilizar la tomografía de coherencia óptica (OCT) como herramienta de medida intraoperatoria y postoperatoria del espesor del colgajo.

Dentro de los problemas que pueden surgir durante la creación de un colgajo corneal, la pérdida de succión tiene un riesgo potencial de complicación seria. Las posibles causas de pérdida de vacío con el láser de IntraLase de FS incluyen párpados tónicos, órbitas estrechas, posición inadecuada del anillo de succión en el ojo y penetración de la conjuntiva edematosa en el anillo (162).

Si la succión se pierde con este láser, el plano focal del láser salta a la superficie. En muchas ocasiones, el anillo de succión puede volver a ser recolocado y repetir el tratamiento con la misma profundidad. Esto es posible debido a la naturaleza del proceso de creación del colgajo del láser de FS, en el que las burbujas generadas de alta presión se expanden y dispersan creando su propio camino (163). En consecuencia, es razonable presuponer que el corte lamelar original representa un camino sin esfuerzo de expansión de estas burbujas, llevando a la separación del plano de resección preexistente (163). Sin embargo, no hay un consenso de cómo y cuándo volver a tratar a estos pacientes; algunos autores recomiendan un retratamiento inmediato, mientras otros sugieren esperar al menos un mes (162).

Si se pierde la succión durante el corte, el láser puede ser programado para repetir sólo dicho corte una vez que se ha vuelto a colocar el anillo de succión en la misma posición que ocupaba en el corte inicial, realizando un colgajo de diámetro menor (162)(164). Por el contrario, es arriesgado intentar continuar con un colgajo parcial con un MM (165).

Respecto al endotelio corneal, existía una cierta preocupación sobre el efecto del láser de FS en esta estructura. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la tecnología del láser de FS puede ser

utilizada con toda seguridad cerca del endotelio sin efectos aparentes de deterioro del mismo. Choi y colaboradores (166) mostraron en ojos de cerdo in vitro, que los colgajos de 110, 200 y más de 400 micras no producen efectos nocivos en el endotelio central ni en el tipo de patrón del láser (trama vs espiral) aplicado.

Sin embargo, en este estudio se evidenció un hallazgo interesante. Se observó una zona de pérdida de células en el endotelio que correspondía con el lado del corte y este área era mayor en ojos que presentaban cortes más profundos. Los autores justificaban este fenómeno con un acumulo de energía que se disipa en la zona del corte, siendo la extensión del daño mínima y probablemente sin ninguna relevancia clínica.

(iv) *Diámetro y Centrado del Colgajo*

Un inconveniente de los MM es la baja predictibilidad del diámetro del colgajo corneal. Este hecho es un inconveniente en pacientes con diámetro de pupila grande ya que es necesario crear un colgajo corneal de un tamaño suficiente para evitar la presencia de halos en las luces, el deslumbramiento y otras alteraciones visuales (165).

Según Binder (167), los colgajos de FS son más precisos que los MM en el diámetro del colgajo y el espesor. Otra ventaja del láser de FS es que se puede seleccionar la posición y el diámetro de la bisagra.

Un centrado correcto es crucial para el éxito de colgajos de diámetro pequeño, como lo es en el caso de los creados con microqueratomo. Por esta razón, la última tendencia es crear colgajos con el mayor diámetro posible con la intención de compensar cualquier descentrado. (168).

En el caso del FS, el centrado del colgajo tiende a ser menos importante que con los microqueratomos, especialmente en diámetros grandes de (9,0 mm), que son los realizados de manera rutinaria. Estos diámetros de gran tamaño se centran en el limbo y proporcionan un lecho amplio para aplicar tratamientos centrados en la pupila de entrada. Por otra parte, con el láser de FS, los ajustes pequeños en el centrado del colgajo se pueden realizar con el ratón del ordenador una vez que se ha conseguido la succión (162).

Ertan y Karacal (169) sugirieron que el centrado del colgajo también se ve influenciado por factores relacionados con el paciente y el cirujano. Según los autores, una incorrecta posición del paciente puede conducir

a una mala colocación del anillo e inadecuada aplanación. También postularon que el punto de aplanación debería de estar muy bien centrado y que la lente no se debería de mover una vez que se toca la córnea porque la fricción entre las superficies puede causar descentramiento.

(v) *Cicatrización Estromal e Inflamación*

La cicatrización corneal tras un procedimiento refractivo es un proceso complejo y muy determinante para la eficacia y seguridad de la cirugía (170)(171).

Las mejoras significativas introducidas en los láseres actualmente disponibles se han conseguido gracias al estudio y comprensión de las diferentes respuestas de cicatrización del FS y los MM (172).

Netto y col. (173) compararon la cicatrización corneal inicial postoperatoria de diferentes colgajos corneales creados con IntraLase de FS (IntraLase 15 kHz, 30 kHz, and 60 kHz) y MM de Hansatome (Bausch & Lomb). Los resultados mostraron que los colgajos creados con el láser de 15 kHz de FS desencadenaban mayor muerte celular, proliferación celular estromal e infiltración inflamatoria celular que los creados con el láser de FS de 30 kHz o 60 kHz o el MM. También encontraron que no había diferencias significativas en muerte celular e inflamación corneal entre el láser de FS de 60 kHz y el MM. Un hallazgo importante en este estudio fue confirmar que el modo de muerte celular estromal desencadenado por el láser de FS 24 horas después de la cirugía era necrosis en vez de apoptosis como en el caso de los MM.

Por otra parte, los procedimientos que desencadenan más necrosis de queratocitos provocan, con mayor probabilidad, mayor inflamación. Medeiros y col. (174) encontraron una correlación directa entre el nivel de energía utilizado en la creación del colgajo con la muerte celular en el estroma.

Kim y col. (175) describieron una mayor cicatrización en la interfase del borde del colgajo con el láser de FS que con el microqueratomo. Sin embargo, los resultados de laboratorio muestran diferencias similares entre el láser de FS de IntraLase de 60 kHz y el microqueratomo de Hansatome (173).

La respuesta cicatricial después un procedimiento de cirugía refractiva está muy documentada, y está aceptada, que es mayor tras PRK que tras LASIK, especialmente en correcciones elevadas (176). Proporcionalmente,

el riesgo de desarrollo de turbidez estromal y disminución de AVcc es mayor tras cirugía de ablación de superficie (177). Sin embargo, un estudio de Rocha y col. (178) mostró que la creación de un colgajo ultrafino (90 mm) con el láser de FS estaba asociado con mayor riesgo de turbidez estromal que tras LASIK con MM. Los autores proponen que la turbidez estromal en el LASIK con colgajo fino puede ser atribuible a daño del epitelio y su membrana basal, debido a la proximidad de la fotodisrupción inducida en el tejido por el láser.

Según estudios animales sobre la formación de la turbidez estromal (173)(179)(180), una generación aumentada de miofibroblastos en estos ojos, probablemente resulte de una combinación de daño de la membrana basal y la proximidad de las células progenitoras de miofibroblastos a células epiteliales fuente de factor-b de crecimiento que se transforma y de otras citoquinas que conducen a un desarrollo modulado de miofibroblastos.

(vi) *Calidad del Lecho Estromal y Análisis de Frente de Onda*

Las aberraciones de alto orden (AAO) normalmente aumentan tras LASIK (181-183). La ablación con el láser induce por sí misma un aumento de las AAO tras LASIK, aunque la creación del colgajo también se le puede atribuir un aumento de las AAO (184-187). Independientemente del instrumento utilizado para realizar el colgajo en el LASIK; es importante que la superficie ablacionada sea lisa para limitar la generación de AAO (187).

Varios autores han correlacionado una mejor visión y resultados refractivos con lechos estromales con superficies regulares (188)(189). Varios estudios recientes (190-194) refieren un menor incremento de AAO con el láser de FS en comparación con el MM en la cirugía de LASIK. Por ejemplo, Medeiros y col. (191) compararon los microqueratomos de Moria -M2 y Hansatome con los láseres de FS de 15 kHz y 30 kHz IntraLase y encontraron que, de media, el grupo de láser de FS inducía menos aberraciones de manera significativa en comparación con el grupo de microqueratomo.

Sin embargo, otros estudios con un mayor tiempo de seguimiento (195)(196) evaluaron los cambios en la aberración corneal de alto orden, agudeza visual y refracción tras LASIK realizado con MM frente a Láser de FS (IntraLase), en un periodo de seguimiento de 3 años en el primer

estudio y de 4 años en el segundo, y observaron que no había diferencias significativas en ninguno de los parámetros medidos entre ambos grupos.

El astigmatismo inducido quirúrgicamente también afecta a los resultados de LASIK. En un estudio retrospectivo de 376 ojos a los que se les realizó LASIK, Kezirian y Stonecipher (197) encontraron unos resultados astigmáticos significativamente mejores con el láser de FS que con dos MM (Hansatome y Carriazo-Barraquer).

(vii) *Ectasia Corneal y Biomecánica*

La ectasia iatrogénica es una complicación corneal relativamente poco frecuente pero que, como anteriormente se comentó, puede afectar severamente a la visión. Está relacionado con el debilitamiento de la resistencia mecánica de la córnea.

Este tipo de ectasia, generalmente se asocia a un lecho estromal residual excesivamente fino (121)(122), ablaciones profundas (118)(121)(122) o a una topografía preoperatoria irregular (119)(120)(122).

Tras muchos años intentando identificar los factores de riesgo que predisponen a la ectasia iatrogénica, aún se tiene un conocimiento incompleto de la etiología de la misma.

Una recomendación generalmente aceptada para prevenir la ectasia iatrogénica es preservar tanto lecho estromal como sea posible, aunque Binder ha descrito ectasia iatrogénica en ojos con un lecho residual de más de 300 micras (198).

Las propiedades biomecánicas de la córnea son otro aspecto a tener en consideración, ya que pueden afectar la predictibilidad y la estabilidad de los resultados tras un procedimiento refractivo.

Diferencias en la biomecánica y la estructura corneal podrían explicar las diferencias observadas en los resultados finales en dos pacientes con idénticos datos demográficos, el mismo error refractivo y tratado por el mismo cirujano en el mismo lugar y el mismo día.

La técnica con la que se realiza en colgajo estromal juega un papel importante en el cambio de la estabilidad biomecánica de la córnea. Los efectos en el cambio biomecánico del láser de FS en comparación con el MM están descritos en varios estudios en los que se observaron diferencias en la curvatura corneal, siendo menor el cambio de curvatura en los colgajos realizados con FS que con MM (199) y la fuerza de adhesión del colgajo mayor en los colgajos realizados con láser de FS (200-202).

En cuanto a los colgajos estromales finos y planares creados con el láser de FS parece que biomecánicamente son más estables que los creados con MM (203)(204). De hecho, se han descrito pocos casos de ectasia iatrogénica tras láser de FS (205)(206).

Estas diferencias observadas en la biomecánica de la córnea entre los colgajos realizados con láser de FS y MM podrían ser entendidas por la arquitectura del colgajo resultante de cada uno de los procedimientos. Los estudios de Krueger y Dupps (207) y Alió y Piñero (208) observaron el perfil planar del colgajo de láser de FS frente a un perfil meniscado de un microqueratomo. Un colgajo meniscado se extiende más profundamente en la periferia y es más estrecho en el centro, mientras que un colgajo planar tiene el mismo espesor por todo el colgajo. Además, varios autores (204)(209) han mostrado que la fuerza tensil de la córnea es dependiente del espesor, presentando la mayor fuerza tensil el 40% del estroma anterior de la córnea. Dawson y colaboradores (204) describieron una diferencia en la fuerza tensil entre la córnea central y la periférica aumentando del centro a la periferia.

(viii) *LASIK de Femtosegundo de Colgajo Fino, Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo o FSBK (acrónimo del inglés Femtosecond Sub-Bowman Keratomileusis)*

El LASIK de femtosegundo de colgajo fino se refiere a la creación de un colgajo corneal entre 90-110 micras con el láser de FS, seguido de una ablación de láser excimer. El término queratectomía sub-Bowman también ha sido utilizado para describir la creación de un colgajo fino uniforme y reproducible, que disecciona el tejido adyacente en la capa de Bowman. El LASIK de espesor fino se concibió como un híbrido entre la PRK y el LASIK combinando las ventajas de ambas técnicas (193).

Las posibles ventajas del LASIK de espesor fino respecto al LASIK tradicional podrían ser significativas porque este procedimiento permite tratar un mayor rango de error refractivo debido a que se deja un mayor lecho estromal tras la creación del LASIK. Teóricamente, esta técnica también proporcionaría una mayor estabilidad biomecánica en la córnea tras LASIK debido a que potencialmente se deja un espesor corneal más grueso de lecho estromal, reduciendo de esta manera el riesgo de ectasia (178).

En un estudio prospectivo de 94 ojos en el que se comparaban colgajos de 90 y 120 micras, Moshirfar y colaboradores (210) encontraron que, bajo condiciones quirúrgicas bien controladas, un espesor de 90 micras en el LASIK lograba resultados similares en agudeza visual, sensibilidad al contraste y bajo incremento de aberraciones de alto orden en comparación con el colgajo convencional de 120 micras de espesor. Sorprendentemente, los ojos con menor espesor de colgajo presentaban una mayor incidencia de ojo seco (210).

En un estudio en el que se determinaban los umbrales de turbidez corneal tras LASIK de colgajo fino, Rocha y colaboradores (178) encontraron que, de 106 ojos a los que se les había realizado LASIK de colgajo fino, se observó turbidez en 32 ojos tratados para corregir miopía de moderada a alta a los 3 meses post-op.

También se evidenció que un colgajo ultrafino en IntraLASIK (<90 micras) y paciente joven está muy asociado con riesgo de turbidez postoperatoria. Por el contrario, la profundidad de la ablación de equivalente esférico preoperatorio e historia previa de sequedad ocular no se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de turbidez corneal.

Los pacientes con cualquier grado de turbidez presentaban un mayor valor logarítmico de dispersión significativa en comparación con aquellos que no tenían turbidez estromal.

Chang refirió una tasa de complicaciones de 0.63% tras LASIK de FS de espesor fino en una revisión retrospectiva de 3009 ojos. Las complicaciones relacionadas incluían rotura del colgajo, escape de la burbuja, colgajo libre, pliegues, DLK y crecimiento epitelial. Además, la respuesta inflamatoria era más intensa en el borde y en la interfase de estos colgajos de láser de FS.

Cuando la DLK o el crecimiento epitelial están presentes en los colgajos de espesor fino de FS, tiende a ser más agresivo con un elevado riesgo de perforación y necrosis (211).

En la queratectomía sub-Bowman con FS, los colgajos se cortan muy cerca de la capa de Bowman y la membrana basal del epitelio corneal se puede dañar. También se especula que los defectos en la capa de Bowman permiten el contacto entre citoquinas pro-inflamatorias derivadas del epitelio, como el factor transformador del crecimiento y el estroma corneal (179)(212).

A pesar de las ventajas teóricas del FSBK, quedan aún muchos aspectos por estudiar de este procedimiento, además de demostrar si realmente es una alternativa a los procedimientos de ablación de superficie, como se ha propuesto.

(ix) *Complicaciones del Láser de Femtosegundo*

Síndrome de Sensibilidad Transitoria a la Luz

El síndrome de sensibilidad transitoria a la luz o TLSS (Transient Light Sensitivity Syndrome) es un efecto adverso único tras el uso del láser de FS que está relacionado principalmente con los primeros modelos de láseres de FS de 6 kHz and 15 kHz de IntraLase pero raramente se ha descrito con los modelos 30 kHz y 60 kHz (213).

Representa un grupo de síntomas que se desarrollan de días a semanas después de la cirugía LASIK con el láser de FS. Generalmente los síntomas comienzan con mayor sensibilidad a la luz intensa de 2 a 6 semanas tras realizar LASIK con FS sin complicaciones. La AVsc es buena y la exploración del segmento anterior no muestra ningún hallazgo que justifique dicha sintomatología (214).

Aunque la etiología real se desconoce, un posible origen inflamatorio es la causa más aceptada. La migración de citoquinas de la interfase al iris y a la esclera (215), acúmulos de restos necróticos o subproductos de burbujas de gas (215), activación de queratocitos en la interfase (214) han sido sugerido como causas posibles que desencadenen el mecanismo de inflamación.

Los síntomas normalmente cesan con tratamiento intenso de corticoides, a veces complementado con esteroides orales, lo que corrobora la idea de un origen inflamatorio (215).

Resplandor en Arco Iris

El resplandor en arco iris es otro efecto adverso único del láser de FS. Este fenómeno se ha descrito como un efecto óptico y se cree que es una consecuencia de la dispersión de la luz (216).

Los pacientes manifiestan que observan un espectro de bandas coloreadas de radiación a partir de una fuente de luz blanca en un ambiente oscuro, sin aparente disminución en la AV (217).

Un estudio de Bamba y colaboradores (217) encontraron que los factores que parecían más importantes para reducir este fenómeno eran la calidad del haz y la dimensión de la apertura numérica de la óptica de enfoque, en lugar de las frecuencias de pulso rápido o energías más bajas del patrón.

Por este motivo es importante realizar un mantenimiento regular del láser para asegurar la calidad del haz y un correcto alineamiento.

Ojo Seco

El ojo seco es la complicación más común tras LASIK y la principal causa de insatisfacción por parte del paciente y del cirujano (218-220).

Ambrósio y col. (220) describieron los posibles mecanismos que resultan en sequedad ocular tras LASIK. Estos incluían: daño a los nervios aferentes sensoriales, reducción del reflejo del parpadeo y secreción lagrimal, aumento de la evaporación lagrimal y daño a las células caliciformes en el limbo.

El corte de los nervios sensoriales aferentes en el tercio anterior del estroma durante el corte lamelar se considera el factor más importante en la patofisiología del ojo seco inducido por el LASIK (141)(221)(222).

Aunque el efecto neurotrófico del LASIK es probablemente el factor dominante en los síntomas y signos tras la cirugía, es probable que muchos pacientes presentaran un ojo seco inflamatorio subclínico antes del procedimiento. Este hecho se deduce de la respuesta favorable que tienen muchos casos al tratamiento tópico con ciclosporina (220).

Afortunadamente, los nervios estromales del colgajo se regeneran en la mayoría de los ojos en 5 y 8 meses tras LASIK, lo que lleva a una reducción de los síntomas, signos y menor demanda de tratamiento farmacológico (220)(223)(224).

Respecto a la incidencia de sequedad ocular tras LASIK de FS, algunos estudios muestran una disminución de pacientes que refieren sequedad ocular. Un estudio encontró una incidencia del 9% de sequedad ocular inducida tras LASIK con FS frente a un 46% con el microqueratomo (159); además de una menor demanda de tratamiento con ciclosporina y otras modalidades en el grupo de LASIK con FS. Los autores postulan que las posibles explicaciones podrían ser un menor daño de los nervios corneales con el láser de FS, colgajos más finos o menor daño de las células del limbo con el anillo de succión. zz

Por el contrario, Patel y colaboradores encontraron que no había diferencia en la densidad de nervios sub-basales ni en la sensibilidad corneal entre los colgajos creados con el láser de FS y el MM (225). Otro estudio llevado a cabo por Golas y colaboradores en el que compararon de manera prospectiva los síntomas de sequedad ocular tras LASIK realizado con MM y láser de FS en un tiempo de seguimiento de 12 meses, no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (226). Estos resultados sugieren que la configuración planar del colgajo de FS puede no ser una ventaja desde el punto de vista de la incidencia de ojo seco.

Como anteriormente se mencionó, el uso de láser de FS permite seleccionar la posición de la bisagra probablemente con menos complicaciones que con un microqueratomo (197). Algunos autores sugieren que en el meridiano horizontal entran mas nervios en el estroma corneal (227)(228) y, además, los colgajos con bisagras en nasal preservan mejor la inervación corneal e inducen menos ojo seco neurotrófico (229). Sin embargo, estudios recientes no encontraron diferencias significativas en la aparición de sequedad ocular entre colgajos de bisagra superior o de bisagra nasal (230). Además, estudios anatómicos en ojos humanos (228) describieron que los troncos nerviosos que proporcionan sensibilidad a la córnea se distribuyen por igual en los 360 grados alrededor de la córnea.

Queratitis Lamelar Difusa o DLK (Diffuse Lamellar Keratitis)

La queratitis lamelar difusa (DLK), o síndrome de arenas del desierto, o queratitis en la interfase, es una condición no infecciosa en la que células sanguíneas blancas infiltran el espacio entre el colgajo y el lecho estromal rápidamente después del LASIK (137). Esta alteración puede también aparecer meses o incluso años después de LASIK, asociado con trauma (231)(232), abrasiones epiteliales (233-237) o iritis (238).

La DLK está típicamente asociada con sensación moderada de cuerpo extraño disminución de agudeza visual y generalmente se resuelve sin secuela con tratamiento adecuado.

Desde que Smith y Maloney (137) describieron por primera vez la DLK en 1998, se han descrito casos esporádicos y epidémicos (239). La etiología más probable de esta entidad es multifactorial. Entre las causas posibles se encuentran las soluciones de povidona yodada (137), secreción de la glándula de meibomio (240), hemoglobina (241), aceite del

microqueratomo (242), gotas de carboximetilcelulosa (243), endotoxinas bacterianas (244-246), defectos epiteliales en el momento de la cirugía (233)(234)(237)(247) y el rotulador utilizado para realizar las marcas (248).

Es bien conocido y está muy documentada la incidencia de DLK en el LASIK por medio de un MM (132)(249); por el contrario no está tan claro en el caso del LASIK con láser de FS. La creación del colgajo con láser de FS se ha asociado con un mayor riesgo de DLK que el MM (250). Estudios con microscopía confocal e histológicos en córneas de humanos y de conejos, muestran que el colgajo creado con FS resultaba en mayor apoptosis celular en el estroma, un influjo de monocito aumentado y un mayor índice de cicatrización corneal que el MM (173)(201)(250).

Netto y colaboradores referían que una mayor frecuencia de láser de FS causaba menor inflamación corneal y que el láser de FS de 60kHz inducía una cantidad de inflamación similar al microqueratomo (173). Este hecho podría sugerir que una frecuencia del láser FS mayor podría disminuir la tasa de DLK.

Esta hipótesis no se ve respaldada ni por los resultados de Choe y colaboradores (251) en el que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de DLK entre los ojos intervenidos con los láseres de FS de 15 kHz, 30kHz y 60kHz ($p=0.68$) ni por Moshirfar y col. que detectaron un mayor número de casos de DLK en los pacientes a los que se les realizó el colgajo con IntraLase de 60 kHz que a los pacientes se les aplicó el MM de Hansatome (252).

Por lo tanto, aunque una mayor frecuencia en el láser de FS induce menor inflamación corneal en los modelos de laboratorio, los resultados arriba expuestos refuerzan que la DLK está causada por otros factores hasta la fecha desconocidos.

(x) Comparación de los Resultados Refractivos tras LASIK con FS y Microqueratomo Mecánico

Los estudios en córneas humanas in vivo para comparar LASIK con FS y Microqueratomo se han centrado fundamentalmente en los resultados clínicos: resultados visuales, seguridad y eficacia.

Comparación de Resultados Refractivos para la Corrección de la Miopía

Varios estudios han comparado los resultados de LASIK con diferentes MM con láseres de FS para la corrección de la miopía. En esta población, parece que el LASIK con FS presenta unos resultados ligeramente mejores en términos de sensibilidad al contraste (253)(254) en comparación con el LASIK mecánico, aunque las diferencias no son siempre clínicamente relevantes (255-257).

Un estudio prospectivo en 43 pacientes miopes, llevado a cabo por Chan y col. (253), en el que se comparaban los resultados clínicos entre ojos a los que de manera aleatoria se les realizó un colgajo con láser de FS y en el otro con MM durante LASIK guiado con frente de onda, observaron que en el post-operatorio inmediato, concretamente en el día 1 y a la semana, en el grupo de colgajo realizado con FS se recuperaba antes la visión respecto al grupo MM, no habiendo diferencias en visitas posteriores. Por otra parte, los autores mencionan que el grupo de FS presentaba mejores resultados en el postoperatorio inmediato en comparación con el grupo MM. A los 12 meses de la cirugía no se evidenció diferencias estadísticamente significativas en AVsc, error refractivo, y sensibilidad al contraste.

Estos resultados coinciden con los descritos por Patel y colaboradores (255) y Keizeran (257) sin embargo, difieren con Montés-Micó y colaboradores (254).

Comparación de Resultados Refractivos para la Corrección de la Hipermetropía

Los resultados obtenidos con el LASIK para corregir la hipermetropía, generalmente no son tan satisfactorios como para la corrección de la miopía, principalmente por el menor rango de dioptrías susceptibles de corrección con láser, la mayor tendencia a regresión y el mayor riesgo de pérdida de agudeza visual con la mejor compensación. A pesar de esto, es la técnica más elegida para corregir hipermetropía baja a moderada (111) (258-260).

Como anteriormente se mencionó, el láser de FS crea un colgajo corneal mas predecible y planar en comparación con el colgajo meniscado creado con un MM (261-263). Se ha descrito que la creación de un colgajo con FS induce menor cambio en la curvatura corneal en comparación

con el colgajo creado con un MM (250), y que el cambio en la biomecánica corneal es mas predecible y se correlaciona más con la profundidad de la ablación tras láser de FS frente a un MM (264).

Por otra parte, la mayoría de los estudios que describen los resultados de LASIK para la corrección de hipermetropía utilizan un MM para crear el colgajo (111)(258)(259)(265-269).

En los trabajos en los que se utilizó láser de FS, sólo en uno se empleó el láser de FS en todos los pacientes (no hubo grupo control) (270), o incluyeron ambas técnicas comparar los resultados entre los tratados con láser de FS frente MM (271).

Sólo hay un estudio en el que se comparó un grupo de pacientes hipermétropes a los que se les realizó LASIK con láser de FS vs a MM (272). Sin embargo, ambos grupos fueron comparados con diferentes tratamientos de ablación (centrado en eje visual vs centrado en línea de visión), por lo que cualquier diferencia entre ambas técnicas no podría ser atribuida a la creación del colgajo.

En consecuencia, planteamos que hasta la fecha no está demostrado que los resultados refractivos y visuales obtenidos con LASIK asistido con el láser de FS para la corrección del error refractivo miópico o hipermetrópico, sean superiores a los de LASIK por medio de un MM convencional.

Hipótesis

La cirugía refractiva tipo LASIK creando un colgajo estromal con el láser de femtosegundo es un método eficaz y seguro para la corrección de defectos refractivos

Objetivos

1. Analizar la eficacia, seguridad de la técnica refractiva tipo LASIK realizada con el láser de femtosegundo para la corrección de la hipermetropía baja y moderada y comparar estos resultados con los obtenidos con LASIK con microqueratomo mecánico en el mismo grupo poblacional.
2. Analizar la eficacia, seguridad de la técnica refractiva tipo LASIK realizada con el láser de femtosegundo para la corrección de la miopía baja y moderada y comparar estos resultados refractivos con los de LASEK para el mismo rango dióptrico.
3. Estudiar la prevalencia e incidencia de las complicaciones del LASIK realizado con láser de femtosegundo.

Material y Métodos

1. Población Muestral, Criterios de Exclusión y Examen Postoperatorio Generales

Los ojos analizados en los diferentes estudios incluidos en la presente tesis, corresponden a pacientes intervenidos en Vissum Madrid.

Los pacientes fueron incluidos a medida que se diseñaban y realizaban los diferentes estudios, en un periodo comprendido entre el 2006 y el 2010.

Se excluyeron de todos los estudios aquellos pacientes con historia de cirugía ocular previa, refracción inestable, sospecha de ectasia ocular, enfermedad ocular o enfermedades sistémicas que pudiesen alterar el proceso de cicatrización, tales como diabetes mellitus o trastornos del tejido conectivo.

Los pacientes fueron informados de la naturaleza del estudio y participaron libremente en ellos tras firmar un consentimiento informado (CEIC de Alicante).

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo. La exploración incluía el registro de la AVsc y la AVcc (utilizando los optotipos de Snellen, Nidek autochart projector CP 670, Nidek, Gamagori, Japón) tanto en la refracción manifiesta como en la ciclopléjica. Se realizó una exploración del segmento anterior por medio de biomicroscópica, toma de la presión intraocular (CT-80, Topcon, Tokio, Japón), medición del espesor corneal central con paquimetría ultrasónica (DGH 5100 contact pachymeter, DGH Technology Inc, Exton, PA), queratometría y topografía corneal (Dicon CT200, Visméd Inc., San Diego, Calif; CSO Costruzione Strumenti Oftalmici, Italia), medición del diámetro pupilar en condiciones mesópicas (pupilómetro Colvard, Oasis, Glendora, Calif) y valoración fundoscópica.

2. Datos Generales de Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa “Statview SE + Graphics”™ (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA).

La analítica descriptiva incluyó el cálculo de la media, error estándar, desviación estándar y rango. Los parámetros cuantitativos se expresan por el valor de la media \pm la desviación estándar, seguido del rango entre paréntesis.

Para la comparación entre grupos se emplearon diferentes tests estadísticos dependiendo del tipo de variable y del número de casos. Se especifican en cada subapartado.

La AV en notación decimal fue convertida a logMAR para el análisis estadístico utilizando una tabla de conversión caso a caso. La significación estadística se estableció en un valor de $P \leq 0.05$.

3. Criterios de Inclusión, Técnicas Quirúrgicas, Seguimiento y Análisis Estadísticos Específicos de cada Estudio

3.1. Comparación IntraLASIK - LASIK en Hipermetropía

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes consecutivos que se han sometido a cirugía refractiva para corregir su hipermetropía.

Se compararon los resultados de dos grupos de pacientes equiparados en edad y estado refractivo. A uno de los grupos se le realizó el colgajo corneal por medio de láser de FS y al otro grupo con el MM. Todas las cirugías fueron realizadas por dos cirujanos experimentados (M.A.T y L.B.L).

En este estudio, se excluyeron los pacientes con una diferencia mayor de 1 dioptría (D) entre la refracción manifiesta y la refracción ciclopéjica. En todas las cirugías el láser se programó con la refracción ciclopéjica completa.

En el grupo M2, se utilizó el Microqueratomo Moria M2 (Moria SA, Antony, Francia) para crear el colgajo. Los anillos de succión (+2, +1, 0 o -1) y las cabezas de las cuchillas (90 μ m, 110 μ m o 130 μ m)

se seleccionaron según el radio de curvatura corneal y siguiendo el nomograma del fabricante.

En el grupo IntraLase, se utilizó el láser de femtosegundo IntraLase 60-kHz para crear el colgajo corneal, aplicando los siguientes parámetros: un patrón en trama, una energía de lecho estromal de 0,90 μ J, una sección de corte de 0,90 μ J, una separación de puntos de 7 μ m, un ángulo de corte de 70 grados, un ángulo de bisagra de 50 grados, un espesor de colgajo de 120 μ m, y un diámetro de 9 mm.

Una vez que el colgajo fue creado con uno de los dos procedimientos, se levantó con una espátula, se secó el lecho estromal con una hemosteta, y se llevó a cabo la ablación con el laser excimer Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Alemania) aplicando un algoritmo de tratamiento convencional. A continuación se irrigó el lecho estroma con BSS (solución salina isotónica) y con la misma cánula se recolocó el colgajo en su lugar alineándolo con las marcas corneales realizadas al inicio de la cirugía. Por último, se aplicaron gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3 mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5 mg/ml) y se retiraron el blefarostato y el paño quirúrgico.

La medicación postoperatoria consistió en lágrima artificial sin conservantes a demanda y gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) cuatro veces al día y de corticoide (dexametasona alcohol 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día durante la primera semana tras la cirugía en el grupo M2 y 8 veces al día en el grupo IntraLase basándonos en un mayor riesgo de Queratitis Lamelar Difusa (DLK) tras cirugía con femtosegundo (250). A partir de la semana, se suspendieron dichas gotas y se aplicaron sólo lágrimas artificiales.

Las visitas de seguimiento tras la cirugía en ambos grupos se llevaron a cabo a las 24 horas, 1 semana y 3 meses.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con el test t de Student para datos no pareados de dos colas.

3.2. Comparación Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo-LASEK en Miopía

Desarrollamos un estudio retrospectivo de pacientes consecutivos a los que se les había realizado Queratectomía Sub-Bowman con femtosegundo (FSBK) y LASEK con mitomicina C intraoperatoria para corregir el defecto miópico con o sin astigmatismo. La decisión de elegir un procedimiento u otro se basó en el cálculo del lecho estromal residual.

Todas las cirugías (FSBK y LASEK) fueron realizadas por dos cirujanos (M.A.T. y L.B.L) con el mismo láser excimer Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Alemania) utilizando un nomograma para PRK y un tratamiento convencional. En ambos grupos, la cirugía se realizó con anestesia tópica (lidocaína 2%) dos gotas cada 5 minutos. Se desinfectó el ojo y la piel con povidona yodada y se colocó el paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido.

En el grupo IntraLase, se utilizó el láser de femtosegundo IntraLase 60-kHz para crear el colgajo, aplicando los siguientes parámetros: un patrón en trama, una energía de lecho estromal de 0,90 μ J, una sección de corte de 0,90 μ J, una separación de puntos de 7 μ m, 70 grados de sección de corte, un ángulo de bisagra de 50 grados, una profundidad de colgajo de 100 μ m, y un diámetro de colgajo de 8,5 mm. La ablación se realizó con el láser Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Alemania) utilizando el algoritmo convencional. Se aplicaron gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3 mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5 mg/ml) y se retiraron el blefarostato y el paño quirúrgico.

En el grupo LASEK, se colocó un marcador semi-cortante de 8 mm (ASICO, Westmont, IL) en la córnea, centrado en la pupila. Se instiló una solución de etanol diluido en BSS al 20% dentro del marcador y se dejó durante 40 seg. Para retirarlo se utilizó una hemosteta que absorbió la mayor parte del alcohol antes de quitar el marcador y lavar la superficie ocular con abundante BSS. Con una hemosteta se secó y se delimitaron los bordes con el marcador. Con una cuchilla tipo crescent (Alcon Surgical, Orlando, FL) se levantó el colgajo epitelial, dejando una bisagra unida a las 12h. El lecho estromal se secó con una hemosteta y se centró el marcador de rastreo ocular en la pupila. La ablación se realizó con el láser

Esiris Schwind (Schwind Eye Tech Solutions, Kleinostheim, Alemania) utilizando el nomograma para PRK. En aquellos pacientes en los que se utilizó MMC, se realizó un ajuste para evitar la hipercorrección, restando un 10% al defecto esférico programado. La zona óptica se calculó por la medida de tamaño pupilar en condiciones mesópica, con una zona de transición automáticamente determinada por el láser. Una vez finalizada la ablación, en aquellos estudios en los que se utilizó MMC (cuando la profundidad de la ablación era más de 50 μ m), se aplicó ésta diluida al 0.02% sobre el lecho estromal durante 30 segundos. Tras esto (o una vez finalizada la ablación si no se aplicó MMC) el lecho estromal se lavó con BSS y con la misma cánula de irrigación se recolocó el colgajo epitelial de forma que cubriera el área ablacionada. Se colocó con cuidado una lente de contacto terapéutica (Acuvue Oasys, Johnson & Johnson Vision Care Inc., Jacksonville, FL), se aplicaron gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5mg/ml) y se retiraron el blefarostato y el paño quirúrgico.

La medicación postoperatoria consistió en gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) y de corticoide (dexametasona alcohol 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día durante la primera semana postoperatoria. En los pacientes que se les realizó FSBK, se suspendió el tratamiento a la semana del procedimiento quedando solo la lágrima artificial. En el grupo de pacientes a los que se les realizó LASEK, se siguió la misma pauta terapéutica que FSBK hasta que se completó la reepitelización a la semana del procedimiento. Una vez finalizada ésta, se retiró la lente de contacto terapéutica y se suspendió el tratamiento antibiótico tópico. Las gotas de corticoide se suspendieron al mes de la cirugía.

Las visitas de seguimiento se programaron a las 24h, 1 semana, 1 mes y 3 meses tras los procedimientos quirúrgicos.

Los exámenes visuales preoperatorios y postoperatorios fueron siempre realizados por dos optometristas experimentados que no conocían la naturaleza del estudio y que seguían el mismo protocolo de evaluación. Los pacientes fueron siempre examinados en la misma consulta. El punto final de toma de visión fue 1,5 en anotación decimal.

Las comparaciones estadísticas se realizaron con el test t de Student no pareada de dos colas.

3.3. Incidencia de Queratitis Lamelar Difusa asociada con IntraLASIK con Femtosegundo de 15kHz vs LASIK con Microqueratomo Moria M2

Se revisaron de manera retrospectiva los historiales médicos de los primeros 1000 ojos consecutivos a los que se les realizó LASIK con IntraLase de 15kHz y los 1000 últimos ojos consecutivos intervenidos con LASIK por medio de Moria M2 en nuestra institución.

La decisión de utilizar el láser de FS en lugar del microqueratomo se basó en el valor queratométrico, eligiendo el primero cuando el radio de curvatura era demasiado curvo o demasiado plano para poder realizar un procedimiento con MM seguro, ó según las preferencias de los pacientes tras haber sido informados de las ventajas e inconvenientes de ambos métodos.

Todas las cirugías de IntraLase de femtosegundo de 15kHz y el microqueratomo Moria M2 (Moria SA, Antony) fueron realizadas por dos cirujanos experimentados (M.A.T y L.D.B), y ambos llevaron a cabo los dos procedimientos indistintamente, utilizando el mismo láser excimer Technolas 217 (Technolas Perfect Vision, München, Alemania)

En los dos grupos, la cirugía se realizó con anestesia tópica (lidocaína 2%) dos gotas cada 5 minutos. Se desinfectó el ojo y la piel con povidona yodada y se colocó el paño quirúrgico estéril y un blefarostato rígido.

En el grupo de MM (M2), se eligió cada cuchilla de acuerdo con el nomograma del fabricante. Los mismo parámetros de corte y la misma cuchilla se utilizó en el segundo ojo a menos que ocurriera una complicación en el colgajo del primer ojo.

En el grupo IntraLase se utilizó el software de 15-kHz, con los siguientes parámetros: un patrón en trama aplicando un nivel de energía del lecho estromal de 1,70 mJ, una sección de corte de 1,90 mJ, un ángulo de sección de corte de 60 grados (siguiendo las instrucciones del fabricante), y un espesor de colgajo de 120 µm. Se programó el IntraLase para alcanzar un ángulo de bisagra de 50 grados, que corresponden a una longitud de bisagra de 3.8 mm, y un diámetro de colgajo de 9-mm.

Una vez que el colgajo fue creado con cualquiera de los dos métodos, se levantó con una espátula, se secó el lecho estromal con una hemosteta, y se centró en pupila el rastreo ocular. El láser excimer technolas 217C fue utilizado para la ablación en todos los casos.

A continuación se irrigó el lecho estromal con BSS y con la misma cánula de irrigación se recolocó el colgajo en su posición inicial alineándolo con las marcas corneales realizadas al principio de la cirugía. Se aplicaron gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3 mg/ml) y de antiinflamatorio no esteroideo (ketorolaco trometamol 5 mg/ml) y se retiró el blefarostato y el paño quirúrgico.

La medicación postoperatoria consistió en lágrima artificial sin conservantes a demanda y gotas de antibiótico (ciprofloxacino 3mg/ml) cuatro veces al día y de corticoide (dexametasona alcohol 1mg/ml) aplicadas cuatro veces al día durante la primera semana tras la cirugía en el grupo M2 y 8 veces al día en el grupo IntraLase tras cirugía con FS. A partir de la semana, se suspendieron dichas gotas y se aplicó sólo lágrima artificial.

Las visitas de seguimiento tras la cirugía fueron a las 24 horas, 1 semana, 1 mes y 3 meses en ambos grupos.

Registramos la presencia y severidad de DLK según la clasificación del sistema de Linebarger y coautores, que es la escala de clasificación mas aceptada (273). En este sistema de clasificación, el estadio 1 de DLK comienza con una débil infiltración estéril de células inflamatorias en el borde del colgajo y en la interfase que frecuentemente progresa hacia el centro en un patrón difuso (estadio 2) (figura 8).

Si la inflamación empeora, puede aparecer una agregación de células inflamatorias en el eje visual, a menudo asociado con disminución subjetiva de calidad visual (estadio 3). En raras ocasiones, se liberan colagenasas y puede producirse un melting (adelgazamiento) estromal con la consecuente pérdida de AVcc (estadio 4).

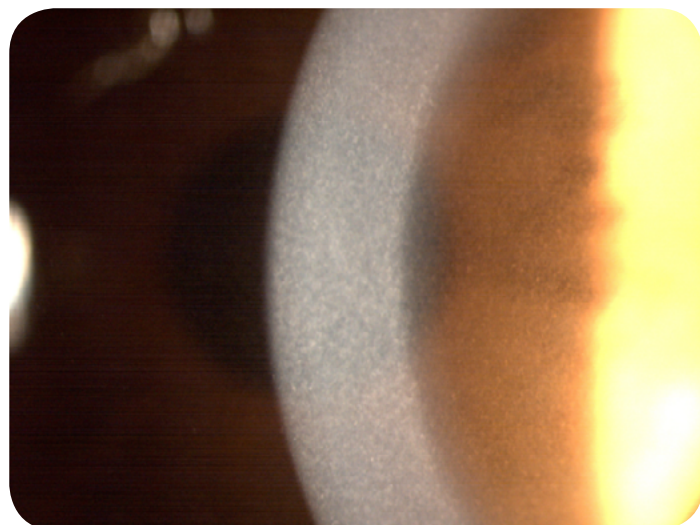


Figura 8: Queratitis lamelar difusa tras laser in situ keratomileusis realizado con IntraLase® de 15kHz

En el caso de que se diagnostique un estadio de DLK 2 o mayor se tiene que aplicar un protocolo estandarizado. Los pacientes tienen que ser revisados cada 24 horas hasta que la DLK comienza a remitir. Una vez que se evidencia regresión, el seguimiento se realiza cada semana hasta que se resuelve la DLK.

A los pacientes con DLK estadio 2 se les informa del aumento de la frecuencia de la instilación de esteroides tópicos (acetato de prednisona 10 mg/ml) cada 1 a 2 horas. Si la DLK progresa a estadio 3, se prescribe prednisona oral con un rango de dosis de 40 a 80 mg al día, según el peso del paciente. La prednisona oral se reduce 20 a 30 mg/día, una vez que se evidencia una remisión de la DLK. Después, se disminuye la dosis de corticoides tópicos y orales lentamente según la respuesta clínica. Si para controlar la DLK falla el tratamiento con corticoide oral o tópico, es necesario levantar el colgajo y aclarar copiosamente la interfase con BSS.

Las comparaciones estadísticas entre grupos se realizaron con el test Chi cuadrado.

Resultados

1. Comparación IntraLASIK-LASIK en Hipermetropía

Ciento cuarenta y cuatro ojos (72 ojos en cada grupo) fueron incluidos en el estudio. Los pacientes fueron empatados por edad y refracción preoperatoria. Los datos preoperatorios de ambos grupos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de los valores preoperatorios de los ojos hipermétropes a los que se les ha realizado Laser In Situ Keratomileusis, por medio del láser de Femtosegundo IntraLase y el microqueratomo Moria M2

	IntraLase (n = 72)	M2 (n = 72)	Valor p
Edad (años)	37.70 ± 8.50 (18.00 a 53.00)	39.20 ± 10.20 (18.00 a 56.00)	0.30
Esfera Preop (D)	+3.45 ± 1.00 (+1.00 a +6.25)	+3.18 ± 1.30 (+1.25 a +6.50)	0.10
Cilindro Preop (D)	-2.00 ± 1.50 (0.00 a -5.25)	-1.28 ± 1.50 (0.00 a -5.50)	0.10
Equivalente Esférico Preop (D)	+2.45 ± 1.00 (+0.12 a +4.25)	+2.54 ± 1.10 (+0.87 a +5.00)	0.60
AVcc Preop (Notación decimal)	0.98 ± 0.20 (0.25 a 1.25)	0.94 ± 0.20 (0.15 a 1.25)	0.60
Zona Óptica (mm)	6.10 ± 0.60 (6.00 a 6.50)	6.10 ± 0.30 (6.00 a 7.50)	0.10
D: dioptrías; AVcc: agudeza visual con compensación; mm: milímetros.			

La AVsc postoperatoria era significativamente mejor en los ojos tratados con IntraLase a los 3 meses tras la cirugía ($P=0.0$) (figura 9), sin detectar diferencias significativas entre ambos grupos en la AVsc en las visitas previas ($P=0.$).

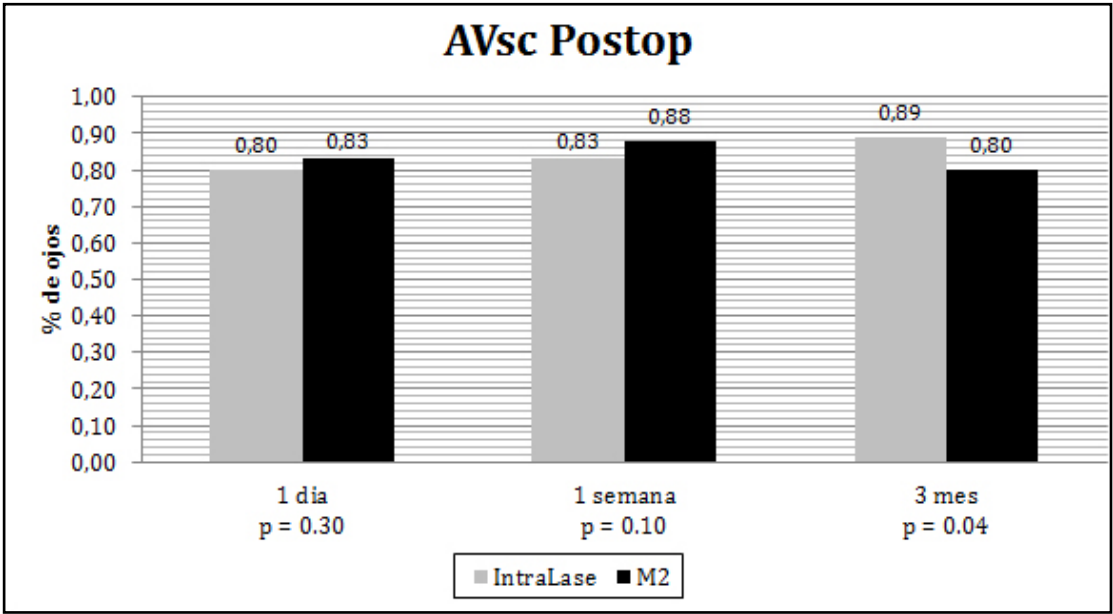


Figura 9. Agudeza visual sin compensación postoperatoria (AVsc) tras laser in situ keratomileusis para corregir hipermetropía. Comparación entre el grupo IntraLase (72 ojos) y el grupo de microqueratomo mecánico (72 ojos)

A pesar de esta diferencia, el índice de eficacia, aunque es ligeramente superior en el grupo IntraLase frente a M2, no alcanzó significación estadística (tabla 2).

La tabla 2 muestra los resultados visuales y refractivos 3 meses tras la cirugía de ambos grupos.

Tabla 2. Resultados refractivos y visuales a los 3 meses tras laser in situ keratomileusis, utilizando láser de IntraLase de femtosegundo y el Microqueratomo Moria M2

	IntraLase (n = 72)	M2 (n = 72)	Valor p
Esfera (D)	+0.44 ± 0.60 (-0.25 a +2.50)	+0.72 ± 0.80 (0.00 a +2.75)	0.02
Cilindro (D)	-0.41 ± 0.50 (0.00 a -2.50)	-0.31 ± 0.50 (0.00 a -2.75)	0.30
Equivalente Esférico (D)	+0.24 ± 0.40 (-0.62 a +1.75)	+0.57 ± 0.70 (-0.37 a +2.75)	0.002
AVsc (Notación decimal)	0.89 ± 0.20 (0.15 a 1.25)	0.80 ± 0.20 (0.05 a 1.25)	0.04
AVcc (Notación decimal)	0.96 ± 0.20 (0.15 a 1.25)	0.92 ± 0.20 (0.15 a 1.25)	0.20
Índice de Seguridad	0.97 ± 0.10	0.98 ± 0.10	0.50
Índice de Eficacia	0.89 ± 0.20	0.84 ± 0.20	0.30
AVsc: agudeza visual sin compensación; AVcc: agudeza visual con compensación; D: diopters; Índice de seguridad: AVcc Postoperatoria / AVcc Preoperatoria; Índice de Eficacia: AVsc Postoperatoria / AVcc Preoperatoria.			

Una tendencia clara hacia la hipocorrección en el grupo M2 se aprecia claramente en la figura 10: ningún ojo en el grupo intraLase frente a 5 ojos (6.94%) en el grupo M2 mostraron un equivalente esférico residual igual o mayor de + 2.00 dioptrías (D). Cincuenta y tres ojos (73.6%) tras IntraLase en comparación con 43 ojos (59.7%) en grupo M2 se encontraban entre 0.50 D de emetropía. Sesenta y siete ojos (93.0%) y 58 ojos (80.5%), respectivamente, estaban entre 1.00 D de emetropía 3 meses después de la cirugía.

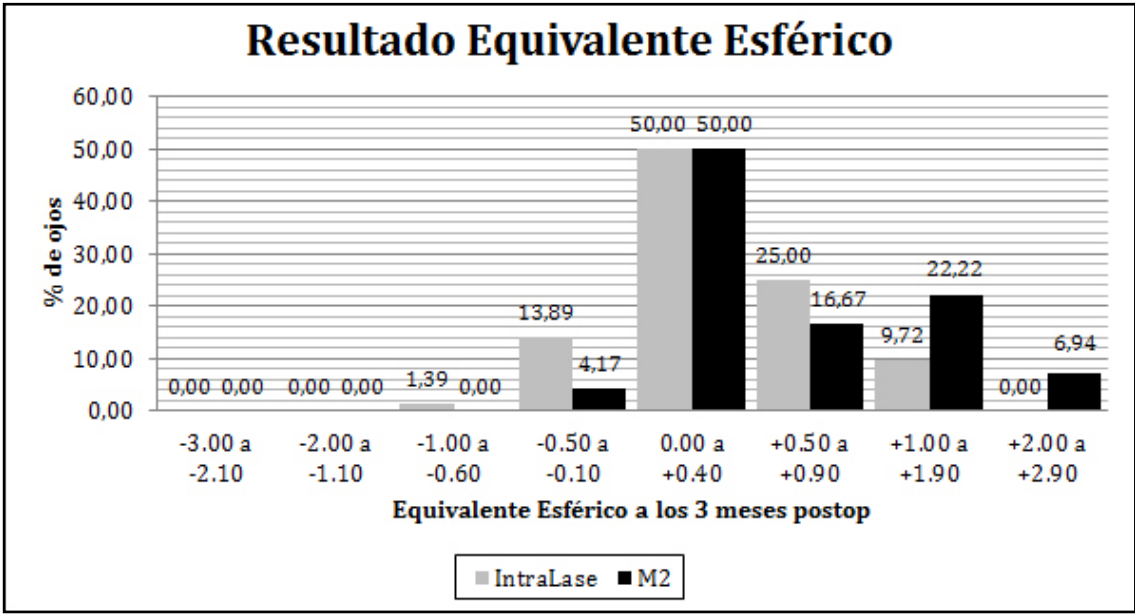


Figura 10. Resultados refractivos en equivalente esférico en 144 ojos a los que se les realizó laser in situ keratomileusis para corregir hipermetropía. El Intralase fue utilizado en 72 ojos frente a 72 ojos en los que se utilizó el microqueratomo Moria M2

Los cambios en la AVcc a los 3 meses de la cirugía se muestran en la figura 11.

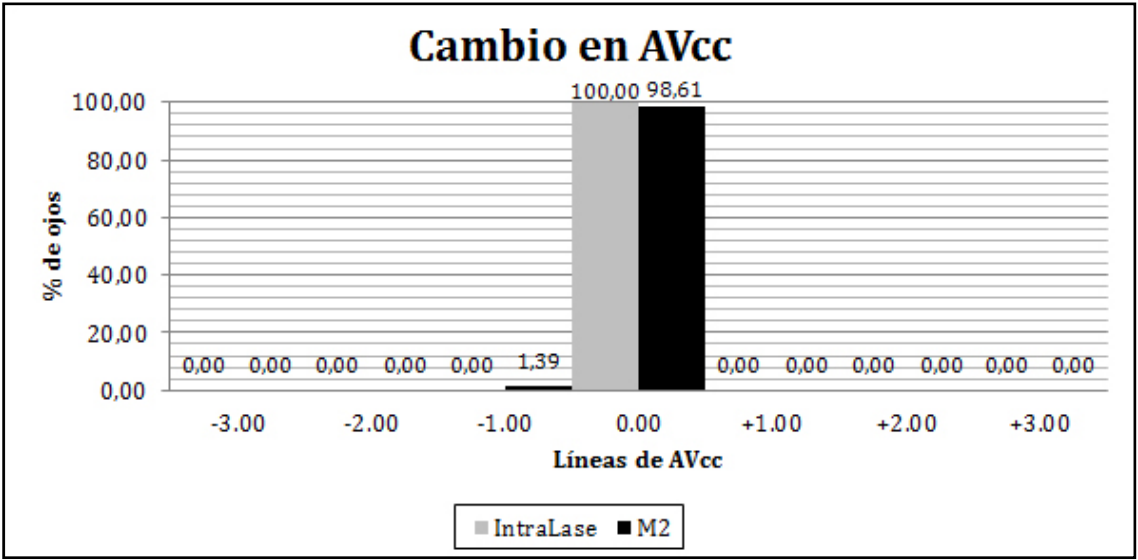


Figura 11. Cambio en la agudeza visual con compensación (AVcc) a los 3 meses tras LASIK hipermetrópico en 72 ojos tratados con Intralase vs a 72 ojos tratados con microqueratomo Moria M2

Ningún ojo en ambos grupos perdió 2 o más líneas de AVcc. No se observó en ningún ojo de los dos grupos una ganancia en líneas de AVcc. No se evidenció diferencias significativas en el índice de seguridad entre ambos grupos.

No se detectaron complicaciones intraoperatorias o postoperatorias relevantes en ninguno de los grupos.

2. Comparación Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo-LASEK en Miopía

Se analizaron 2108 ojos (1072 ojos con FSBK y 1036 ojos con LASEK). Los datos preoperatorios se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Valores medios de los parámetros preoperatorios medidos con el valor p de la comparación

Parámetro	FSBK (n = 1072)	LASEK (n = 1036)	Valor p
Edad (años)	31.03 ± 5.10	30.50 ± 4.90	0.07
(rango)	(18 a 40)	(18 a 40)	
Esfera Preop (D)	-3.93 ± 1.90	-3.87 ± 2.50	0.05
(rango)	(0.00 a -11.75)	(0.00 a -12.50)	
Cilindro Preop (D)	-0.90 ± 0.90	-1.03 ± 1.04	0.06
(rango)	(0.00 a -5.50)	(0.00 a -6.50)	
Equivalente Esférico Preop (D)	-4.38 ± 1.99	-4.39 ± 2.54	0.90
(rango)	(-0.50 a -12.75)	(-0.50 a -13.00)	
AVcc Preop	1.12 ± 0.10	1.12 ± 0.14	0.80
(rango)	(0.80 a 1.25)	(0.80 a 1.25)	
Zona Óptica (mm)	6.36 ± 0.49	6.30 ± 0.50	0.09
(rango)	(5.00 a 8.00)	(5.00 a 8.00)	

En el grupo LASEK, 837 ojos (80.70%) se les aplicó MMC 0.02%. El equivalente esférico preoperatorio medio -5.01 ± 2.3 dioptría (D) en los ojos LASEK que recibieron MMC, y -1.75 ± 1.10 D en aquellos ojos que no recibieron MMC ($P < 0.001$). El equivalente esférico residual a los 3 meses postop fue $+0.05 \pm 0.50$ D en el grupo MMC y $+0.10 \pm 0.50$ D en el grupo no MMC ($P = 0.18$).

La AVsc postop (figura 12) fue significativamente inferior en los ojos tratados con LASEK en cada una de las visitas hasta el día 90 postop ($P = 0.0001$ para cada comparación), aunque la diferencia era muy pequeña a los 3 meses después de la cirugía (tabla 4).

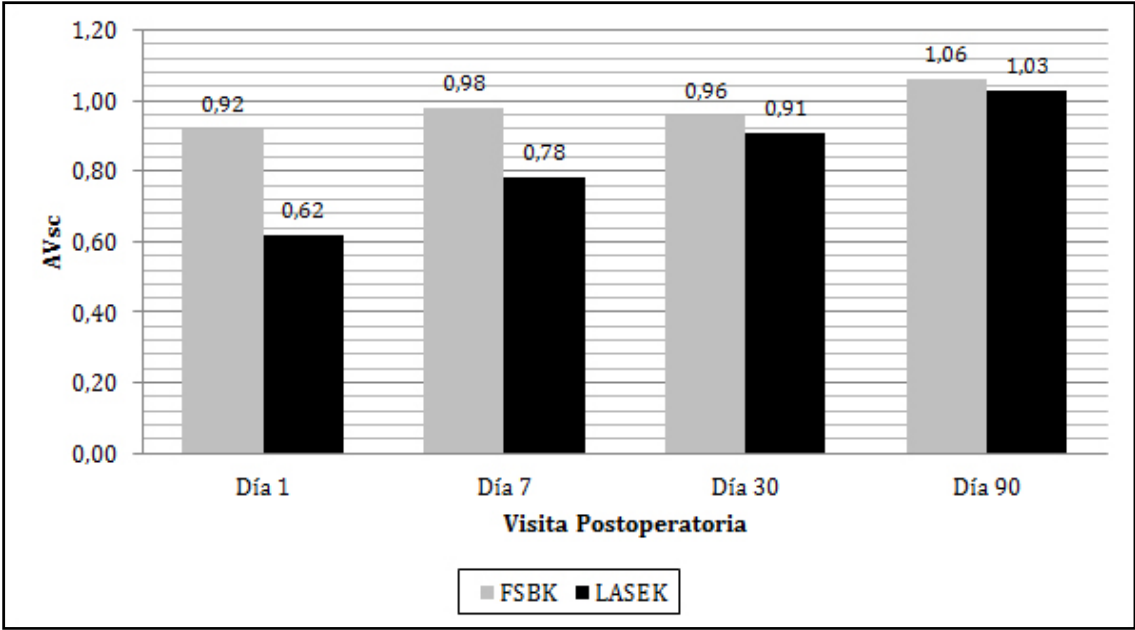


Figura 12. Agudeza visual sin compensación (AVsc) postoperatoria. Comparación entre LASEK y FSBK. Los datos se expresan con el valor medio

La tabla 4 muestra los resultados visuales y refractivos a los 3 meses de la cirugía en ambos grupos

Tabla 4. Valores medios de los parámetros postoperatorios medidos y el valor p de la comparación

Parámetro	FSBK	LASEK	Valor p
AVsc	1.06 ± 0.20	1.03 ± 0.20	0.004
(rango)	(0.15 a 1.25)	(0.10 a 1.25)	
AVcc	-1.13 ± 0.14	1.10 ± 0.15	0.0001
(rango)	(0.70 a 1.25)	(0.60 a 1.25)	
Índice de Seguridad	1.01 ± 0.14	0.98 ± 0.13	0.0002
Índice de Eficacia	0.95 ± 0.18	0.92 ± 0.18	0.0003
Esfera (D)	+0.07 ± 0.39	+0.18 ± 0.50	0.0001
(rango)	(+2.00 a -2.00)	(+2.75 a -3.50)	
Cilindro (D)	-0.21 ± 0.40	-0.23 ± 0.40	0.1000
(rango)	(0.00 a -3.00)	(-1.25 a -2.25)	
Equivalente Esférico	-0.03 ± 0.38	+0.06 ± 0.47	0.0001
(rango)	(+1.50 a -2.60)	(+2.00 a -3.50)	

Se muestra la predictibilidad en la figura 13.

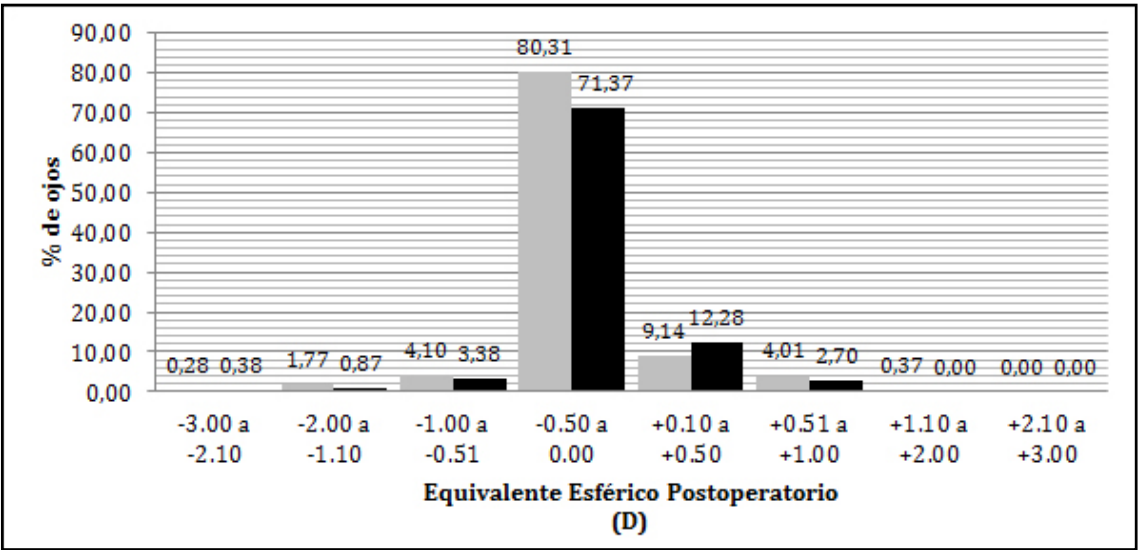


Figura 13. Equivalente esférico postoperatorio a los 3 meses tras la cirugía

Los cambios en la AVcc a los 3 meses de la cirugía se pueden observar en la figura 14. Veinte ojos (1.93 %) en el grupo LASEK frente 9 ojos (0.84 %) en el grupo FSBK perdieron 2 líneas o más de AVcc. Diez ojos (0.96 %) en el grupo LASEK ganaron 2 líneas o más de AVcc, mientras que 3 ojos (0.28 %) en el grupo FSBK ganaron 2 líneas. Tras FSBK, la pérdida de de AVcc estuvo relacionada con estrías en el colgajo (1 ojo), DLK (1 ojo), queratopatía punctata superficial (1 ojo), y espasmo acomodativo (1 ojo).

En los ojos operados con LASEK, la pérdida de AVcc se debió a turbidez grado 2 (2 ojos). En el resto de los pacientes que perdieron líneas de AVcc no se evidenció la causa que justificara dicha pérdida, salvo leve irregularidad epitelial y/o inestabilidad de la película lagrimal. Los pacientes con pérdida de AVcc a los 3 meses de la cirugía fueron revisados a los 6 meses postop. Entre los 20 ojos operados con LASEK que perdieron 2 o más líneas de AVcc a los 3 meses de la cirugía, 18 ojos mejoraron después del tratamiento de higiene palpebral y lubricación, y en la siguiente visita a los 6 meses postop, solo 2 ojos (0.19 %) mostraron una pérdida de 2 o más líneas de AVcc. Respecto a los 9 ojos tratados con FSBK con una pérdida de 2 o más líneas a los 3 meses de la cirugía, 6 ojos también mejoraron con lubricación intensa; 6 meses postop, sólo 3 ojos (0.28 %) continuaban mostrando una pérdida de 2 o más líneas de AVcc.

Resultados

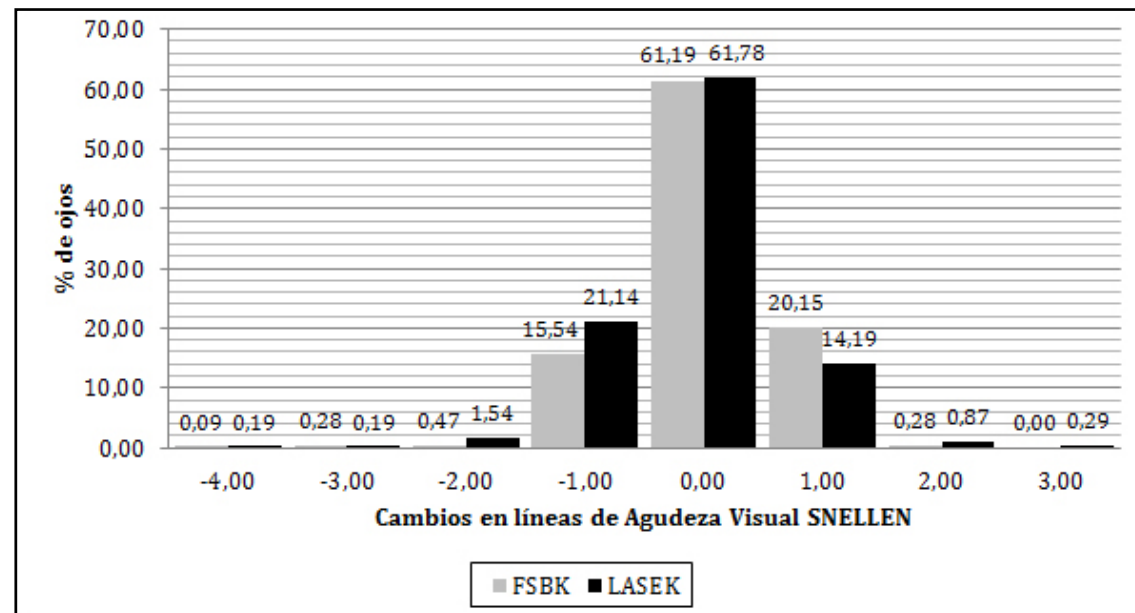


Figura 14. Cambio en agudeza visual con compensación (AVcc) a los 3 meses postop

3. Incidencia de Queratitis Lamelar Difusa asociada con IntraLASIK con Femtosegundo de 15kHz vs LASIK con Microqueratomo Moria M2

En este estudio se incluyeron 2000 ojos consecutivos a los que se les realizó cirugía refractiva tipo LASIK. Se analizaron 1000 operados con el laser de FS de IntraLase 15 kHz y 1000 con el microqueratomo Moria M2. La media de edad de los pacientes fue 31 ± 6 años en ambos grupos.

Un ojo (0.1%) en el grupo IntraLase y un ojo (0.1%) en el MM presentaron DLK estadio 2. Cuatro casos (0.4%) en el grupo IntraLase desarrollaron DLK estadio 3 DLK comparado con ningún ojo en el grupo de microqueratomo convencional.

Ningún ojo requirió levantar el colgajo e irrigar la interfase. En ninguna de las cirugías hubo complicaciones y no se detectó ningún factor de riesgo aparente (género, cirujano, edad, etc). Todos los casos de DLK se resolvieron sin cicatriz corneal severa u otro tipo de secuela.

La incidencia total de DLK significativa en el grupo IntraLase fue de 0.5% en comparación con el grupo microqueratomo de 0.1% ($P= 0.03$).

Discusión

1. Comparación IntraLASIK- LASIK en Hipermetropía

Nuestros resultados muestran que tanto el LASIK realizado con MM como con el láser de FS son procedimientos seguros y eficaces para la corrección de niveles de hipermetropía leve-moderada, aunque se evidenciaron mejores resultados refractivos significativos a los 3 meses de la cirugía cuando el colgajo era creado con IntraLase.

Numerosos estudios han comparado los resultados de LASIK con el láser de FS frente a varios tipos de MM para la corrección de miopía. En esa población, parece que el LASIK de FS proporciona resultados ligeramente mejores en términos de sensibilidad al contraste (253)(254) e inducción de aberraciones de alto orden (191-194)(207) en comparación con el LASIK con microqueratomo, aunque las diferencias no son siempre clínicamente relevantes (197)(255)(256). Ninguno de estos estudios incluyeron una población de hipermétropes.

Por otra parte, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, proporcionan resultados de LASIK hipermetrópico con un MM (258)(265) (266). De los pocos estudios en los que el láser de FS fue utilizado, bien sólo aplicaban este procedimiento a todos los pacientes sin compararlos con un grupo control (270), o bien incluían ambas técnicas sin distinguir los resultados de cada procedimiento (271).

Solo hemos encontrado un estudio en el que se comparó un grupo de pacientes hipermétropes tratados con LASIK de FS frente a otro grupo tratado con LASIK con MM (272). Sin embargo, ambos grupos fueron comparados para diferentes tratamientos de ablación (centrado en el eje visual vs centrado en la línea de visión), por lo que cualquier diferencia entres ellos no se podría atribuir con fiabilidad al uso de uno u otro sistema de creación de colgajo.

En nuestro estudio, los colgajos creados con IntraLase parecen permitir una mejor corrección de la hipermetropía que los realizados con MM incluso aplicando en ambos grupos el mismo nomograma del láser excimer. Probablemente, la morfología planar del colgajo y la mayor predictibilidad lograda con el láser de FS en contraste con el colgajo meniscado del MM (201)(208)(264), puede tener un papel importante en los resultados refractivos finales.

El corte del estroma periférico produce por si mismo un cambio en la curvatura de la cornea central, debido a las fuerzas interlamelares (45). Diferentes profundidades y formas en el corte del estroma presentan diferentes efectos en los cambios resultantes centrales, y por consiguiente en los cambios refractivos secundarios. Por lo que, debido a que el colgajo meniscado obtenido con MM es menos predecible, se puede esperar que cause un cambio refractivo menos predecible que el planar del laser de FS. De hecho, se ha sugerido que los colgajos de IntraLase resultan en un menor cambio de curvatura corneal que los realizados con MM (199). Además, se ha descrito menor cambio hipermetrópico con IntraLase que con el microqueratomo de Hansatome (194) y el microqueratomo de Moria M2 (207). Este cambio hipermetrópico inducido en la creación del colgajo con un MM podría limitar la eficacia de la ablación del laser al tratar error refractivo hipermetrópico.

Otro factor que podría aumentar el efecto de ablación laser tras la creación del colgajo con IntraLase es el grado de hidratación estromal durante la cirugía. Se ha demostrado que la hidratación es mayor en los colgajos creados con MM que con IntraLase de FS (274).

Una limitación de nuestro estudio es el corto tiempo de seguimiento, lo que no permite cierto grado de regresión del error refractivo hipermetrópico en los meses sucesivos. Sin embargo, se ha publicado que la regresión hipermetrópica ocurre muy tempranamente (entre el tercer y sexto mes de la cirugía) (271) y es de esperar que sea similar entre ambos grupos, por lo que probablemente no se alteren las diferencias detectadas a los 3 meses entre ambos procedimientos.

Debido a la mejoras alcanzadas con las plataformas láser y los perfiles de ablación, el límite tradicional de dioptrías de hipermetropía susceptible de ser tratado con éxito ha aumentado con LASIK (194) (266)(271). El beneficio adicional de los colgajos de láser de FS podría quizás aumentar más este límite. Sin embargo, no hay que olvidar que en nuestro estudio los índices de eficacia de ambos grupos, a pesar de ser buenos, eran inferiores a los obtenidos normalmente en la cirugía láser excimer cuando se corrige grados mucho mayores de miopía, (275) lo que confirma las limitaciones de tratar la hipermetropía, en contraposición a las ablaciones miópicas.

Nuestro estudio sugiere que el LASIK con FS parece alcanzar una mejor corrección refractiva de la hipermetropía que el LASIK con MM aunque la seguridad es similar en ambos procedimientos. Son necesarios más estudios que analicen mayores rangos de hipermetropía y con mayor tiempo de seguimiento postoperatorio para determinar si la tecnología de láser de FS puede llevar a un aumento del límite de corrección hipermetrópica actualmente lograda con con la tecnología de LASIK con MM.

2. Comparación Queratectomía Sub-Bowman con Femtosegundo-LASEK en Miopía

Nuestros resultados señalan que tanto el FSBK como el LASEK son procedimientos seguros y efectivos para corregir miopía moderada-elevada. Se evidenció mejores resultados refractivos y visuales de manera estadísticamente significativa tras FSBK a los 3 meses de la cirugía, aunque las diferencias eran muy pequeñas y probablemente no sean clínicamente relevantes.

Hasta la fecha, solo hay un estudio específicamente diseñado que compare los resultados visuales y refractivos entre PRK y FSBK (203). Los autores encontraron una mayor recuperación visual tras FSBK que con PRK, aunque los resultados visuales y refractivos fueran similares a los 3 y 6 meses tras los procedimientos quirúrgicos.

Sin embargo, en este estudio no se aplicó MMC en los ojos en los que se realizó PRK, lo que podía haber mejorado los resultados visuales de esta técnica (276-278), y tampoco incluyeron pacientes con error refractivo superior a -6 D de miopía y -3.00 D de astigmatismo miópico, siendo la limitación del lecho estromal residual en este grupo de miopes elevados, uno de los factores más importantes.

Otra limitación del referido estudio es el tamaño de la muestra poblacional analizada (100 ojos de 50 pacientes), lo que podría limitar la posibilidad de encontrar pequeñas diferencias entre los dos grupos.

Tobaigy y col. (279) compararon los resultados de LASIK frente a LASEK, y el grupo de LASIK se subdividió en otro subgrupo al que se le

realizó láser de FS. Sin embargo, no mencionan el número de ojos incluidos en ese subgrupo (menos de 100). En este estudio no se evidenciaron diferencias significativas entre los ojos operados con IntraLase y los ojos tratados con LASEK.

Hasta la fecha, nuestro estudio es el primero que compara un número elevado de pacientes tratados con FSBK y LASEK con MMC para la corrección de miopía y astigmatismo miópico.

Nuestros resultados muestran una AVsc y AVcc ligeramente mejor en el grupo FSBK respecto a LASEK a los 3 meses de seguimiento.

Se han descrito diferencias en los resultados visuales entre las técnicas de ablación de superficie (LASEK frente a LASIK) (108)(109)(275) hasta 1 mes, debido a la rápida rehabilitación visual que proporciona el colgajo estromal que cubre el estroma ablacionado. Ya que FSBK también crea un colgajo estromal, las diferencias en los resultados visuales hasta el mes de la cirugía no es sorprendente.

Sin embargo, en nuestro estudio los resultados visuales son mejores con FSBK a los 3 meses de la visita postoperatoria. Se ha demostrado que la agudeza visual mejora en la técnica LASEK entre los 3 y 6 meses postop (280), e incluso más tarde después del procedimiento quirúrgico (281). Es posible que un mayor tiempo de seguimiento postoperatorio hubiera permitido una disminución en las diferencias visuales entre LASEK y FSBK, aunque no sabemos si finalmente se igualarían.

En relación con la seguridad de las técnicas, 20 ojos (1.93 %) en el grupo LASEK frente a 9 ojos (0.84 %) en el grupo FSBK perdieron 2 o más líneas de AVcc a los 3 meses de la cirugía. A los seis meses postop, solo 2 ojos de LASEK (0.19 %) mostraron una pérdida de 2 o más líneas de AVcc, y solo 3 ojos tratados con FSBK (0.28 %). La principal complicación que puede llevar a pérdida de líneas de AVcc después de LASEK es la aparición de turbidez estromal clínicamente significativa. Esta complicación ha disminuido notablemente desde que se introdujo la MMC (276-278)(282). De hecho, solo 2 ojos de nuestro estudio desarrollaron turbidez estromal grado 2.

Por otra parte, cabe esperar que el FSBK, siendo una técnica de colgajo estromal, tenga las mismas complicaciones de riesgo de pérdida de líneas de AVcc que el LASIK MM: queratitis lamelar difusa (DLK) (165), colgajos irregulares (149)(283), estrías (284), queratitis infecciosa bajo el colgajo (285) además de un mayor porcentaje de pacientes con pérdida de AVcc en comparación con LASEK con MMC. No obstante, nuestro estudio muestra que en términos de riesgo de pérdida de líneas de AVcc, FSBK y LASEK son muy similares, y ambas técnicas presentan un perfil de seguridad muy elevado (157)(284).

Respecto a los resultados refractivos, el FSBK también muestra mejores resultados esféricos a los 3 meses después de la cirugía que LASEK. El grupo LASEK presenta una ligera tendencia hacia la hipercorrección incluso con la aplicación de MMC. La aplicación de MMC ayuda a reducir la respuesta de reepitalización corneal tras la ablación con láser, llevando a unos mejores resultados refractivos cuando se compara las técnicas de ablación de superficie con y sin MMC (276-278), y esta respuesta de cicatrización corneal es aún mayor con procedimientos de ablación de superficie que con las técnicas de colgajo estromal (46)(204)(286). Probablemente, esta respuesta corneal puede ser la causa de la menor predictibilidad del LASEK observada en este estudio. Sin embargo, la tendencia a la hipercorrección a los 3 meses tras LASEK se ha observado que disminuye a los 6 meses de la cirugía (280). Es probable que un mayor tiempo de seguimiento pueda hacer desaparecer las pequeñas diferencias detectadas en nuestro estudio.

Muchos estudios han comparado los resultados de LASIK con MM con LASIK por medio de láser de IntraLase de FS. LASIK con FS parece presentar mejores resultados en términos de sensibilidad al contraste (253)(254) e inducción de aberraciones de alto orden (192-194)(207)(287), en comparación con el LASIK mecánico, aunque las diferencias no son siempre clínicamente relevantes (197)(255)(256). En muchos casos, la elección del láser de FS frente al MM parece que se basa principalmente en su seguridad y mayor predictibilidad durante la creación del colgajo, obteniendo colgajos muy finos y planares, lo que le aproxima a las técnicas de procedimientos de ablación de superficie. FSBK ha mostrado resultados refractivos y visuales similares en comparación de LASIK de colgajo de espesor grueso (288).

Por otra parte, varios estudios han comparado los resultados de LASEK frente a los de LASIK para la corrección de miopía (78)(108)(109)(275)(279)(289)(290). LASEK (con o sin MMC) ha mostrado ser seguro y eficaz en el tratamiento de la miopía, con resultados similares que el LASIK, excepto en una menor predictabilidad cuando se trata miopía moderada a alta en los 3 meses de seguimiento (108)(109)(275).

La importancia de dejar un lecho estromal residual “suficientemente grueso” tras cirugía refractiva es reconocida, aunque no existe un acuerdo respecto a los límites considerados como seguros (129)(291). Por lo tanto, un colgajo estromal fino (como en FSBK) o la ausencia de colgajo estromal (como en el caso de LASEK) puede maximizar el espesor del lecho estromal residual y preservar lo más posible la estabilidad biomecánica de la cornea. Sin embargo, y principalmente debido a las limitaciones de los instrumentos que actualmente estudian las propiedades biomecánicas de la cornea, no hay una evidencia definitiva que demuestre si el efecto de crear un colgajo muy fino y aplanático podría ser similar, en términos de estabilidad biomecánica corneal a largo plazo respecto a las técnicas de ablación de superficie (193)(202). La adhesión del colgajo con el láser de IntraLase de FS es significativamente más fuerte que los creados con un MM (201)(292). Aún queda por demostrar si esta mayor adhesión lleva a una mayor estabilidad corneal a largo plazo.

Tanto el LASEK con o sin MMC como el FSBK han demostrado ser procedimientos efectivos y seguros en la corrección de la miopía baja y elevada hasta -12 D. La recuperación visual es más lenta tras LASEK y parece que los resultados visuales y refractivos son ligeramente mejores con FSBK a los 3 meses de seguimiento. Se requieren mas estudios de mayor tiempo de seguimiento y que analicen la respuesta biomecánica de la córnea para aclarar si realmente FSBK se puede considerar como una alternativa a las técnicas de ablación de superficie.

3. Incidencia de Queratitis Lamelar Difusa asociada con IntraLASIK con Femtosegundo de 15kHz vs LASIK con Microqueratomo Moria M2

En nuestro estudio, encontramos una mayor incidencia de DLK en el grupo de láser de FS en comparación con el grupo de MM aún con un regimen mas frecuente de corticoides tópicos durante el postoperatorio

inmediato en el grupo IntraLase. A pesar de esto, la incidencia de esta complicación fue baja, y no llevó a una pérdida significativa de visión.

Es bien conocido que la DLK es una complicación que puede llevar a una pérdida de visión significativa y requiere un tratamiento agresivo para prevenir el desarrollo de secuela visual permanente debido a pérdida de tejido estromal, cicatrización corneal, astigmatismo irregular, incremento hipermetrópico y pérdida de AVcc (273).

Numerosos casos de DLK tras LASIK por medio de MM han sido referidos en la literatura (132)(247). Nuestros resultados muestran una menor incidencia de DLK tras LASIK llevado a cabo con un MM en comparación con la incidencia referida en revisiones retrospectivas previamente publicadas. Una incidencia de DLK de un 4% fue publicada en un análisis de 1000 procedimientos consecutivos de LASIK realizados en una clínica oftalmológica privada en Eugene, Ore. (247), mientras que una revisión de 2711 procedimientos de LASIK llevados a cabo en un centro afiliado a la Universidad en Boston en un periodo de 3 años (desde Septiembre de 1996 a Septiembre de 1999) mostraron una incidencia del 1.3% de DLK (132). Bigham y col. (132) revisaron 72360 cirugías LASIK realizadas entre el 2000 y el 2002 y describieron una incidencia del 0.67%. La menor incidencia de DLK observada en nuestro estudio representa una tasa de incidencia de DLK inferior a la que hasta la fecha se ha descrito, pudiendo ser atribuible a una mejor esterilización y limpieza instrumental o a un protocolo quirúrgico más meticuloso.

Hasta la publicación de nuestro estudio, solo había dos estudios previos que hubieran descrito la incidencia de DLK tras LASIK con láser IntraLase de FS y ambos con un tamaño muestral significativamente inferior al nuestro. Binder (165) mostró DLK moderada en los primeros 20 ojos de una serie de 103 ojos operados con láser de femtosegundo IntraLase 6 kHz (19.4%). Javaloy y col. (250) encontraron DLK leve a moderado (estadios 1 al 3) en 17 de 100 ojos (17%) con el láser de FS de 15 kHz. Esta menor incidencia de DLK encontrada por nosotros en el grupo IntraLase podría ser explicada por aplicar una terapia antiinflamatoria mas frecuente (ocho veces al día en el grupo de FS en lugar de cuatro veces al día en el grupo LASIK) durante la primera semana de postoperatorio.

Discusión

En nuestro estudio, el hecho de que todos los procedimientos fueran realizados en el mismo quirófano, con el mismo método de esterilización, y por los mismos cirujanos, sugiere que la mayor incidencia de DLK en las cirugías realizadas con el láser de IntraLase FS en comparación con el MM Moria M2 se debe a la diferente tecnología aplicada para realizar el colgajo. Esta mayor incidencia de DLK asociada con el láser de FS podría ser secundaria a la acumulación de gas, a una mayor presencia de material antigénico en la interfase de estos ojos, o a una mayor facilidad de infiltración en el espacio bajo el colgajo. Estos factores podrían estimular respuestas inflamatorias leves en aquellos individuos más susceptibles de desarrollar DLK, y podría explicar una mayor incidencia de esta condición en el grupo estudio.

En los dos estudios previos que refieren la incidencia de DLK tras cirugía de IntraLase (165)(250), los autores sugieren que la disminución en los parámetros de energía del corte del colgajo podría reducir la incidencia de DLK postoperatorio. Los nuevos softwares (30 y 60 kHz) de láser de FS no solo permiten un tratamiento más rápido, sino que también disminuyen la cantidad de energía aplicada en el corte. Sin embargo, dos estudios publicados recientemente no parecen confirmar esta hipótesis. Choe y colaboradores (251) tras analizar los ojos intervenidos con los láseres de FS de 15 kHz, 30kHz y 60kHz no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de DLK entre los diferentes láseres de FS ($p=0.68$) y Moshirfar y col. detectaron un mayor número de casos de DLK en los pacientes a los que se les realizó el colgajo con IntraLase de 60kHz que a los pacientes cuyo colgajo fue aplicando el MM de Hansatome (252). Por lo tanto, aunque una mayor frecuencia en el láser de FS induce menor inflamación corneal en los modelos de laboratorio, los resultados anteriormente mencionados llevan a pensar que la DLK está causada por otros factores hasta la fecha desconocidos.

En conclusion, la DLK parece ser más frecuente tras LASIK llevado a cabo con láser de IntraLase femtosegundo que con LASIK con el microqueratomo mecánico Moria M2.

Se necesitan más estudios que aclaren las posibles causas de la mayor incidencia de la DLK con el láser de femtosegundo en comparación al LASIK con microqueratomo mecánico.

Conclusiones

Como resultado de la presente tesis doctoral, establecemos las siguientes conclusiones:

1. Tanto el LASIK asistido con el láser de femtosegundo como el LASIK realizado con microqueratomo mecánico son procedimientos efectivos y seguros para corregir la hipermetropía (de hasta +6.50 dioptrías), aunque se alcanza una mejor corrección refractiva de la hipermetropía con el femtosegundo que con el microqueratomo mecánico, si bien ambos tienen una seguridad similar.
2. Tanto el LASEK con o sin MMC como el FSBK son procedimientos seguros y eficaces para corregir miopía moderada (de hasta -12,50 dioptrías). La recuperación visual es más lenta tras LASEK siendo los resultados visuales y refractivos ligeramente mejores con FSBK a los 3 meses de seguimiento.
3. La DLK es más frecuente tras LASIK llevado a cabo con láser de IntraLase de femtosegundo que con LASIK con el microqueratomo mecánico Moria M2.

Referencias

1. Óptica FEdAd. Libro Blanco de la Visión en España 2009. Multimedia IyC, editor 2010.
2. S S. Refractive Surgery: past, present, and future. In: Krachmer JH MM, Holland EJ, editor. Cornea. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1873-92.
3. Sato T AR, Shibata H. A new surgical approach to myopia. Am J Ophthalmol. 1953(36):823-20.
4. Fyodorov SN SM, Kurasoba TP. Corneal biomicroscopy following repeated radial keratotomy. Ann Ophthalmol 1983;15:506-11.
5. Deitz MR SD, Raanan MG. Progressive hyperopia in radial keratotomy. Long-term follow-up of diamond-knife and metal-blade series. Ophthalmology. 1986;93:1284-9.
6. Arrowsmith PN MR. Visual, refractive and keratometric results of radial keratotomy: five-year follow-up. Arch Ophthalmol 1989;107:506-11.
7. Waring GO 3rd LM, McDonnell PJ. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. Arch Ophthalmol 1994;112:1298-308.
8. Deitz MR SD, Raanan MG, DeLuca M. Long-term (5- to 12-year) follow-up of metal-blade radial keratotomy procedures. Arch Ophthalmol 1994;112:614-20.
9. Sawelson H MR. Ten-year refractive and visual results of radial keratotomy. Ophthalmology. 1995;102:1892-901.
10. Rowsey JJ FB. Corneal coupling principles. Int Ophthalmol Clin. 1996;36:29-38.
11. Faktorovich EG MR, Price FW Jr. Effect of astigmatic keratotomy on spherical equivalent: results of the Astigmatism Reduction Clinical Trial. Am J Ophthalmol. 1999;127:260-9.
12. Price FW GR, Marks RG, Gonzales JS. Astigmatism reduction clinical trial: a multicenter prospective evaluation of the predictability of arcuate keratotomy. Evaluation of surgical nomogram predictability. Arch Ophthalmol. 1995;113:277-82.
13. Inoue T MN, Sasaki K, Watanabe H, Inoue Y, Nishida K, Inoue Y, Yamamoto S, Shimomura Y, Tano Y. Factors that influence the surgical effects of astigmatic keratotomy after cataract surgery. Ophthalmology. 2001;108:1269-74.
14. Budak K FN, Koch DD. Limbal relaxing incisions with cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 1998;24:503-8.

15. Maloney WF SD, Pearcy DE. Astigmatic keratotomy to correct pre-existing astigmatism in cataract patients. *J Cataract Refract Surg.* 1990;16:297-304.
16. Muller-Jensen K FP, Siepe U. Limbal relaxing incisions to correct astigmatism in clear corneal cataract surgery. *J Refract Surg.* 1999;15:586-9.
17. Seiler T MM, Bende T. Laser thermokeratoplasty by means of a pulsed holmium:YAG laser for hyperopic correction. *Refract Corneal Surg.* 1990;6:335-39.
18. Durrie DS SD, Cavanaugh TB. Holmium:YAG laser thermokeratoplasty for hyperopia. *J Refract Corneal Surg.* 1994;10:S277-S80.
19. Koch DD KT, McDonnell PJ, Menefee R, Berry M. Hyperopia correction by noncontact holmium:YAG laser thermal keratoplasty. U.S. phase IIA clinical study with 2-year follow-up. *Ophthalmology.* 1997;104:1938-47.
20. McDonald MB DJ, Maloney RK, Manche EE, Hersh P. Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: 1-year results on the first 54 eyes. *Ophthalmology.* 2002;109:637-49.
21. Chen SSHJ. Heat-induced changes in the mechanics of a collagenous tissue: pseudoelastic behaviour at 37°. *J Biomech.* 1998;31:211-16.
22. Esquenazi S HJ, Kim DB, Bazan NG, Bui V, Bazan HE. Wound-healing response and refractive regression after conductive keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:480-6.
23. JI B. Queratomileusis para la corrección de la miopía. *Arch Soc Am Oftalmol Optom.* 1964;5:27-48.
24. Friedlander MH RL, Werblin TP, Kaufman HE, Granet N. Keratophakia using preserved lenticules. *Ophthalmology.* 1980;87:687-92.
25. Werblin TP KS. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. I. Lathing of corneal tissue. *Curr Eye Res.* 1981;1:123-29.
26. Werblin TP KH. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. II. Preliminary results in a non-human primate model. *Curr Eye Res* 1981;1:131-7.
27. Werblin TP KH, Friedlander MH, Granet N. Epikeratophakia: the surgical correction of aphakia. III. Preliminary results of a prospective clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1957-60.
28. McDonald MB KH, Aquavella JV, Durrie DS, Hiles DA, Hunkeler

- JD, Keates RH, Morgan KS, Sanders DR. The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in adults. *Am J Ophthalmol* 1987;103:358-65.
29. Morgan KS MM, Hiles DA, Aquavella JV, Durrie DS, Hunkeler JD, Kaufman HE, Keates RH. The nationwide study of epikeratophakia for aphakia in children. *Am J Ophthalmol.* 1987;103:366-74.
30. McDonald MB KH, Aquavella JV, Durrie DS, Hiles DA, Hunkeler JD, Keates RH, Morgan KS, Sanders DR. The nationwide study of epikeratophakia for myopia. *Am J Ophthalmol* 1987;103:375-83.
31. GH P. The Alcon/Summit/Autonomous perspective on fixed vs. variable spot ablation. *J Refract Surg.* 2001;17:S592-S3.
32. BJ. B. Entendiendo los laser refractivos. Boyd BJ AS, Agarwal A, Agarwal A, editor. Panama: Highlights of Ophthalmology 2001.
33. Fiore T CF, Brancato R. Broad beam vs. flying spot excimer laser: refractive and videokeratographic outcomes of two different ablation profiles after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2001;17:534-41.
34. Porter J YG, MacRae S, Pan G, Twietmeyer T, Cox IG, Williams DR. Surgeon offsets and dynamic eye movements in laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:2058-66.
35. Gobbi PG CF, Brancato R, Carena M, Fortini A, Scagliotti F, Morico A, Venturi E. Tracker-assisted photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg.* 1995;11:S337-42.
36. Pallikaris K MM, Siganos D, Klonos G, Detorakis S, Frey R, Downes R, Gauthier CA. Tracker-assisted photorefractive keratectomy for myopia of -1 to -6 diopters. *J Refract Surg.* 1996;12:240-7.
37. McDonald MB DM, Frantz JM, Kraff MC, Krueger RR, Salz JJ, Kraff CR, Maguen E, Matta CS, Nesburn AB, Piebenga LW. Photorefractive keratectomy for low-to-moderate myopia and astigmatism with a small-beam, tracker-directed excimer laser. *Ophthalmology.* 1999;106:1481-8.
38. Eiferman RA HR, Sher NA. Topical diclofenac reduces pain following photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1022.
39. Sher NA FJ, Talley A, Parker P, Lane SS, Ostrov C, Carpel E, Doughman D, DeMarchi J, Lindstrom R. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy. *Refract Corneal Surg* 1993;9:425-36.
40. Hsu JK JW, Read RW, McDonnell PJ, Pangalanan R, Rao N, Smith RE. Histopathology of corneal melting associated with diclofenac use after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:250-6.

41. Gabison EE CP, Menashi S, Mourah S, Doan S, Oster M, Mauviel A, Hoang-Xuan T. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac: involvement of matrix metalloproteinases. *Ophthalmology*. 2003;110:1626-31.
42. Zanini M SG, Barboni P. Corneal melting associated with topical diclofenac use after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1570-2.
43. Álvarez MT FM, Teus MA. Toxic keratolysis from combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and topical steroids following vitreoretinal surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:582-7.
44. Rajan MS WW, Patmore A, Marshall J. In vitro human corneal model to investigate stromal epithelial interactions following refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1789-801.
45. Dupps WJ WS. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006;83:709-20.
46. Dawson DG EH, Grossniklaus HE. Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures. *Am J Ophthalmol* 2005;139:168-78.
47. Moller-Pedersen T CH, Petroll WM, Jester JV. Stromal wound healing explains refractive instability and haze development after photorefractive keratectomy. A 1-year confocal microscopic study. *Ophthalmology* 2000;107:1235-45.
48. T M-P. Keratocyte reflectivity and corneal haze. *Exp Eye Res* 2004;78:553-60.
49. Netto MV MR, Ambrosio R, Jr., Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy. *Cornea*. 2005;24:509-22.
50. Campos M SK, Lee M, McDonnell JM, Lopez PF, McDonnell PJ. Keratocyte loss after corneal deepithelialization in primates and rabbits. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:254-60.
51. Wilson SE LJ, Mohan RR. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18:293-309.
52. Baldwin HC MJ. Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: A review. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:238-47.
53. Vigo L SE, Carones F. Scraping and mitomycin C to treat haze and regression after photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg*. 2003;19(4):449-54.

54. Gartry DS KMM, Marshall J. Photorefractive keratectomy with an argon fluoride excimer laser: a clinical study. *Refract Corneal Surg* 1991;7:420-35.
55. O'Brart DP GD, Lohmann CP, Muir MG, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy for myopia: comparison of 4.00- and 5.00-millimeter ablation zones. *J Refract Cornea Surg*. 1994;10:87-94.
56. O'Brart DP CM, Lohmann CP, Kerr-Muir MG, Marshall J. The effects of ablation diameter on the outcome of excimer laser photorefractive keratectomy. A prospective, randomized, double-blind study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:438-43.
57. Corbett MC VS, O'Brart DP, Oliver KM, Heacock G, Marshall J. Effect of ablation profile on wound healing and visual performance 1 year after excimer laser photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:224-34.
58. Kalski RS SG, Bin Y, Lawless MA, Rogers C. Comparison of 5-mm and 6-mm ablation zones in photorefractive keratectomy for myopia. *J Refract Surg* 1996;12:61-7.
59. Rajan MS OBD, Jaycock P, Marshall J. Effects of ablation diameter on long-term refractive stability and corneal transparency after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology*. 2006;113:1798-806.
60. Gartry DS KMM, Marshall J. Excimer laser photorefractive keratectomy. 18-month follow-up. *Ophthalmology*. 1992;99(1209-19).
61. Stephenson CG GD, O'Brart DP, Kerr-Muir MG, Marshall J. Photorefractive keratectomy. A 6-year follow-up study. *Ophthalmology*. 1998;105:273-81.
62. Kremer I KA, Novikov I, Blumenthal M. Patterns of late corneal scarring after photorefractive keratectomy in high and severe myopia. *Ophthalmology*. 1999;106(467-73).
63. KP T. Photorefractive keratectomy. *Ophthalmol Clin North Am*. 1992;5:745-51.
64. Rajan MS JP, O'Brart D, Nystrom HH, Marshall J. A long-term study of photorefractive keratectomy. 12-year follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1813-24.
65. O'Connor J OKM, Condon PI. . Twelve-year follow-up of photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Refract Surg*. 2006;22:871-7.
66. Lohmann CP GD, Muir MK, Timberlake GT, Fitzke FW, Marshall J.

- Corneal haze after excimer laser refractive surgery: objective measurements and functional implications. *Eur J Ophthalmol* 1991;1:173-80.
67. Buratto L FM, Rama P. Excimer laser intrastromal keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 1992;113:291-5.
 68. Buratto L FM, Genisi C. Myopic keratomileusis with the excimer laser: one-year follow-up. *Refract Corneal Surg* 1993;9:12-9.
 69. Pallikaris IF PM, Stathi EZ, Frenschok O, Georgiadis A. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med* 1990;10:463-8.
 70. Pallikaris IG PM, Siganos DS, Tsilimbaris MK. A corneal flap technique for laser in situ keratomileusis. Human studies. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1699-702.
 71. Kremer I DM. Excimer laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1995;11:S244-7.
 72. DT A. Laser Assisted Subepithelial keratomileusis (LASEK). In: Krachmer JH MM, Holland EJ, editor. *Cornea 2ª ed*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1873-92.
 73. Azar DT AR, Lee JB, Kato T, Chen CC, Jain S, Gabison E, Abad JC. Laser subepithelial keratomileusis: electron microscopy and visual outcomes of flap photorefractive keratectomy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:323-8.
 74. M C. LASEK: nuova tecnica di chirurgia refrattiva mediante laser ad eccimeri. *Viscochirurgia* 1998;3:39-43.
 75. Cimberle M CM. LASEK technique promising after 1 year of experience. *Ocular Surg News*. 2000;18:14-7.
 76. M C. LASEK may offer advantages of both LASIK and PRK. *Ocular Surg News* 1999;28.
 77. Lohmann CP WvMC, Gabler B, Hermann W, Muller M. Excimer laser subepithelial ablation (ELSA) or laser epithelial keratomileusis (LASEK) –a new kerato-refractive procedure for myopia. Surgical technique and first clinical results on 24 eyes and 3 months follow-up. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:26-32.
 78. E S. Laser in situ keratomileusis vs. laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg*. 2001;17:S219-21.
 79. Shah S SA, Doyle SJ, Pillai CT, Dua HS. The epithelial flap for photorefractive keratectomy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:393-6.
 80. Javier JA LJ, Oliveira HB, Chang JH, Azar DT. Basement membrane and collagen deposition after laser subepithelial keratomileusis and

- photorefractive keratectomy in the leghorn chick eye. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:703-9.
81. Netto MV MR, Sinha S, Sharma A, Gupta PC, Wilson SE. Effect of prophylactic and therapeutic mitomycin C on corneal apoptosis, cellular proliferation, haze, and long-term keratocyte density in rabbits. *J Refract Surg*. 2006;22:562-74.
 82. Rajan MS OBD, Patmore A, Marshall J. Cellular effects of mitomycin-C on human corneas after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1741-7.
 83. M C. Laser epithelial keratomileusis with mitomycin C: indications and limits. *J Refract Surg*. 2004;20:S693-S8.
 84. Kim TI PJ, Lee SY, Tchah H. Mitomycin C-induced reduction of keratocytes and fibroblasts after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004(45):2978-84.
 85. Lee JB SG, Lee JH, Seo KY, Lee YG, Kim EK. Comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:565-70.
 86. Hashemi H FA, Foudazi H, Sadeghi N, Payvar S. Prospective, randomized, paired comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for myopia less than -6.50 diopters. *J Refract Surg* 2004;20:217-22.
 87. Pirouzian A TJ, Ngo S. A randomized prospective clinical trial comparing laser subepithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:11-6.
 88. Autrata R RJ. Laser-assisted subepithelial keratectomy for myopia: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:661-8.
 89. Lee HK LK, Kim JK, Kim HC, Seo KR, Kim EK. Epithelial healing and clinical outcomes in excimer laser photorefractive surgery following three epithelial removal techniques: mechanical, alcohol, and excimer laser. *Am J Ophthalmol* 2005;139:56-63.
 90. Taneri S ZJ, Azar DT. Evolution, techniques, clinical outcomes and pathophysiology of LASEK: review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2004;49:576-602.
 91. Rouweyha RM CA, Mitra S, Phillips CB, Yee RW. Laser epithelial keratomileusis for myopia with the autonomous laser. *J Refract Surg* 2002;18:217-24.
 92. Autrata F RJ. Laser-assisted subepithelial keratectomy and

- photorefractive keratectomy for the correction of hyperopia: results of a 2-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:2105-14.
93. O'Brart DPS MF, Jones S, Marshall J. Laser epithelial keratomileusis for the correction of hyperopia using a 7 mm optical zone with the Schwind ESIRIS laser. *J Refract Surg.* 2007;23:343-54.
 94. I P. Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. *J Refract Surg.* 1994;10:498-510.
 95. Knorz MC WB, Liermann A, Seiberth V, Liesenhoff H. Laser in situ keratomileusis for moderate and high myopia and myopic astigmatism. *Ophthalmology.* 1998;105:932-40.
 96. Helmy SA SA, Badaway TT, Sidky AN. Photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia between 6.00 and 10.00 diopters *J Refract Surg.* 1996;12(4):17-21.
 97. Burrato L FM, Genisi C. Myopic keratomileusis with the excimer laser: one year follow-up. *Refract Corneal Surg.* 1993;9:12-9.
 98. Burrato L fM, Rama P. Excimer laser intrastomal keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:291-5.
 99. Kremer I BM. Myopic keratomileusis in situ combined with VISX 20/20 photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 1995;21(5):8-11.
 100. Salah T WGr, el Maghraby A, Moadel K, Grimm SB. SO. Excimer laser in situ keratomileusis under a corneal flap for myopia of 2 to 20 diopters. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(2):143-55.
 101. Gimbel HV BS, Kaye GB, Ferensowicz M. Experience during the learning curve of laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 1996;22:542-50.
 102. Wang Z CJ, Yang B. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy to correct myopia from -1.25 to -6.00 diopters. *J Refract Surg.* 1997;13:528-34.
 103. Hersh PS SK, Rashna Irani AB. Summit PRK-LASIK Study Group. Corneal topography of photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology.* 1998;105:612-19.
 104. Tole DM MD, Couper T, Taylor HR. Comparison of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for the correction of myopia of -6.00 diopters or less. Melbourne Excimer Laser Group. *J Refract Surg* 2001;16:46-54.

105. Pop M PY. Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis: a control-matched study. *Ophthalmology.* 2000;107:251-57.
106. Fraunfelder FW WS. Laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy in the correction of myopic astigmatism. *Cornea.* 2001;20:385-87.
107. Shortt AJ BC, Allan BDS. Evidence for superior efficacy and safety of LASIK over photorefractive keratectomy for correction of myopia *Ophthalmology* 2006;113:1897-908.
108. De Benito-Llopis L TM, Sánchez-Pina JM, Hernández-Verdejo JL. Comparison between LASEK and LASIK for the correction of low myopia. *J Refract Surg.* 2007;23:139-45.
109. Teus MA dB-LL, Sánchez-Pina JM. LASEK versus LASIK for the correction of moderate myopia. *Optom Vis Sci* 2007;84:605-10.
110. Sugar A RC, Culbertson WW, Huang D, Varley GA. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:175-87.
111. Varley GA HD, Rapuano CJ, Schallhorn S, Boxer BS, Sugar A; Ophthalmic Technology Assessment Committee Refractive Surgery Panel, American Academy of Ophthalmology. LASIK for hyperopia, hyperopic astigmatism, and mixed astigmatism. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2004;111:1604-17.
112. Davidorf JM ZR, Oscherow S. Results and complications of laser in situ keratomileusis by experienced surgeons. *J Refract Surg* 1998;14:114-22.
113. I P. Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. *J Refract Surg.* 1994;10:498-510.
114. Knorz MC LA, Seiberth V, Steiner H, Wiesinger B. Laser in situ keratomileusis to correct myopia of -6.0 to -29.0 diopters. *J Refract Surg* 1996;12:575-84.
115. Güell JL MA. Laser in situ keratomileusis (LASIK) for myopia from -7 to -18 diopters. *J Refract Surg* 1996;12:222-8.
116. Chayet AS AK, Montes M, Espinosa-Lagana M, Castellanos A, Tsioulas Regression and its mechanisms after laser in situ keratomileusis in moderate and high myopia. *Ophthalmology.* 1998;105:1194-9.

117. Magallanes R SS, Zadok D, Chayet AS, Assil KK, Montes M, Robledo N. Stability after laser in situ keratomileusis in moderately and extremely myopic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1007-12.
118. Seiler T KK, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998;14:312-17.
119. Seiler T QA. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:312-17.
120. Amoils SP DM, Gous P, Amoils PM. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than -4.00 to -7.00 diopters of myopia. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:967-77.
121. Pallikaris IG KG, Astyrakakis N. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1796-802.
122. Rad AS JM, Saifi N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20:S718-22.
123. JI. B. Keratomileusis for myopia and aphakia. . *Ophthalmology*. 1981;88:701-8.
124. PS. B. Ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:2419-29.
125. Ou RJ SE, Glasgow BJ. Keratectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK): evaluation of the calculated residual stromal bed thickness. *Am J Ophthalmol* 2003;134:771-3.
126. Rao SN RT, Majmudar PA, Epstein RJ. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology*. 2002;109:1642-46.
127. Randleman JB RB, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. 2003;110:267-75.
128. Tabbara KF KA. Risk factors for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2006;113:1618-22.
129. JBR. Post-laser in situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):406-12.
130. Gimbel HV PE, van Westenbrugge JA, Ferensowicz M, Furlong MT. Incidence and management of intraoperative and early postoperative complications in 1000 consecutive laser in situ keratomileusis cases. *Ophthalmology*. 1998;105:1839-48.
131. Lin RT MR. Flap complications associated with lamellar refractive surgery. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127:129-36.

132. Melki SA AD. LASIK complications: etiology, management, and prevention. *Surv Ophthalmol*. 2001;46:95-116.
133. Carpel EF CK, Shannon S. Folds and striae in laser in situ keratomileusis flaps. *J Refract Surg* 1999;15:687-90.
134. Lam DS LA, Wu JT, Cheng AC, Fan DS, Rao SK, Talamo JH, Barraquer C. Management severe flap wrinkling or dislodgment after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:1441-7.
135. Helena MC MD, Wilson SE. Epithelial growth within the lamellar interface after laser in situ keratomileusis (LASIK). *Cornea*. 1997;16:300-5.
136. Castillo A D-VD, Gutierrez A, Toledano N, Romero F. Peripheral melt of flap after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998;14:61-3.
137. Smith RJ MR. Diffuse lamellar keratitis. A new syndrome in refractive surgery. *Ophthalmology*. 1998;105:1721-6.
138. Stulting RD RJ, Couser JM, Thompson KP. The epidemiology of diffuse lamellar keratitis. *Cornea*. 2004;23:680-8.
139. Perez-Santonja JJ SH, Abad JL, Zorraqino A, Esteban J, Alio JL. Nocardial keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1997;13:314-17.
140. Watanabe H SS, Maeda N, Inoue Y, Shimomura Y, Tano Y. Bilateral corneal infection as a complication of laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1593-4.
141. Wilson SE AR. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:405-6.
142. Benitez-del-Castillo JM dRT, Iradier T, Hernandez JL, Castillo A. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea*. 2001;20:30-2.
143. Krueger RR MV, Gualano A, Juhasz T, Speaker M, Suarez C. Clinical analysis of the neodymium:YLF picosecond laser as a microkeratome for laser in situ keratomileusis. Partially sighted eye study. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1434-40.
144. Kurtz RM LX, Elner VM, Squier J A; Du D; Mourou G A. Photodisruption in the human cornea as a function of laser pulse width. *J Cataract Refract Surg*. 1997;13:653-8.
145. Kurtz RM HC, Liu H-H, Krueger RR, Juhasz T. Lamellar refractive surgery with scanned intrastromal picosecond and femtosecond laser

- pulses in animal eyes. *J Refract Surg.* 1998;14(5):541-8.
146. Kaiserman I MH, Bahar I, Rootman DS. Incidence, possible risk factors, and potential effects of an opaque bubble layer created by a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:417-23.
 147. Lifshitz T LJ, Klemperer I, Levinger S. Anterior chamber gas bubbles after corneal flap creation with a femtosecond laser. Anterior chamber gas bubbles after corneal flap creation with a femtosecond laser. 2005;31:2227-9.
 148. Srinivasan S HS. Sub-epithelial gas breakthrough during femtosecond laser flap creation for LASIK [video report]. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:1373.
 149. Seider MI IT, Kymionis GD, Culbertson WW, O'Brien TP, Yoo SH. Epithelial breakthrough during IntraLase flap creation for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:859-63.
 150. Hernández-Verdejo TM, Román JM, Bolívar G. Porcine model to compare real-time intraocular pressure during LASIK with mechanical microkeratome and femtosecond laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):68-72.
 151. Netto MV MR, Medeiros FW, Dupps WJ Jr, Sinha S, Krueger RR, Stapleton WM, Rayborn M, Suto C, Wilson SE. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation. *J Refract Surg.* 2007;23:667-76.
 152. ÖÖ U. Corneal flap thickness in laser in situ keratomileusis using the summit Krumeich-Barraquer microkeratome. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:798-804.
 153. Miranda D SS, Krueger RR. Comparison of flap thickness reproducibility using microkeratomes with a second motor for advancement. *Ophthalmology.* 2003;110:1931-4.
 154. Jackson DW WL, Koch DD. Accuracy and precision of the Amadeus microkeratome in producing LASIK flap. *Cornea.* 2003;22:504-7.
 155. Flanagan GW BP. Precision of flap measurements for laser in situ keratomileusis in 4428 eyes. *J Refract Surg.* 2003;19:113-23.
 156. Binder PS. One thousand consecutive IntraLase laser insitu keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg.* 2006;34:132-6.
 157. Sutton G HC. Accuracy and precision of LASIK flap thickness using the IntraLase femtosecond laser in 1000 consecutive cases. *J Refract Surg.* 2008;24:802-6.

158. Stahl JE DD, Schwendeman FJ, Boghossian AJ. Anterior segment OCT analysis of thin IntraLase femtosecond flaps. *J Refract Surg.* 2007;23:555-8.
159. Salomão MQ AsRJ, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1756-60.
160. Pietilä J HA, Jääskeläinen M, Jylli J, Mäkinen P, Uusitalo H. LASIK flap creation with the Ziemer femtosecond laser in 787 consecutive eyes. LASIK flap creation with the Ziemer femtosecond laser in 787 consecutive eyes. 2010;26:7-16.
161. Vryghem JC DT, Stodulka P. Efficacy, safety, and flap dimensions of a new femtosecond laser for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:442-8.
162. MH F. LASIK surgery using the IntraLase femtosecond laser. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(3):145-53.
163. Tran DB BP, Brame CL. Lasik flap revision using the IntraLase femtosecond laser. *Int Ophthalmol Clin.* 2008;48(1):51-63.
164. Soong HK MJ. Femtosecond lasers in ophthalmology. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:189-97.
165. PS B. Flap dimensions created with the IntraLase FS laser. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:26-32.
166. Choi SK KJ, Lee D. The effect of femtosecond laser lamellar dissection at various depths on corneal endothelium in the recipient bed of the porcine eye. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41:255-60.
167. PS B. One thousand consecutive IntraLase laser insitu keratomileusis flaps. *J Cataract Refract Surg.* 2006;34:132-6.
168. SG S. The use of the femtosecond laser in the customization of corneal flaps in laser in situ keratomileusis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:314-7.
169. Ertan A KH. Factors influencing flap and INTACS decentration after femtosecond laser application in normal and keratoconic eyes. *J Refract Surg.* 2008;24:797-801.
170. Netto MV ARJ, Chalita MR, Krueger RR, Wilson SE. Resposta cicatricial corneana em diferentes modalidades de cirurgia refrativa. [Corneal wound healing response following different modalities of refractive surgical procedures]. *Arq Bras Ophthalmol.* 2005;68:140-9.
171. Wilson SE NM, Ambrósio R Jr. Corneal cells: chatty in development,

- homeostasis, wound healing, and disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:530-6.
172. SE W. Molecular cell biology for the refractive corneal surgeon: programmed cell death and wound healing. *J Refract Surg*. 1997;13:171-5.
 173. Netto MV MR, Medeiros FW, Dupps WJ Jr, Sinha S, Krueger RR, Stapleton WM, Rayborn M, Suto C, Wilson SE. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation. *J Refract Surg*. 2007;23:667-76.
 174. de Medeiros FW KH, Agrawal V, Chaurasia SS, Hammel J, Dupps WJ Jr, Wilson SE. Effect of femtosecond laser energy level on corneal stromal cell death and inflammation. *J Refract Surg*. 2009;25:869-74.
 175. Kim JY KM, Kim T-I, Choi H-J, Pak JH, Tchah H. A femto-second laser creates a stronger flap than a mechanical microkeratome. *Invest Ophthalmol Vis Sc*. 2006;47:599-604.
 176. Mohan RR HA, Choi R, Hong JW, Lee JS, Mohan RR, Ambrósio R Jr, Zieske JD, Wilson SE. Apoptosis, necrosis, proliferation, and myofibroblast generation in the stroma following LASIK and PRK. *Exp Eye Res*. 2003;76:71-87.
 177. Ambrósio R Jr WS. LASIK vs LASEK vs PRK: advantages and indications. *Semin Ophthalmol*. 2003;18:2-10.
 178. Rocha KM KR, Smith SD, Krueger RR. Thresholds for interface haze formation after thin-flap femtosecond laser in situ keratomileusis for myopia. *Am J Ophthalmol* 2009;147:966-72.
 179. Netto MV MR, Sinha S, Sharma A, Dupps W, Wilson SE. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK. *Exp Eye Res*. 2006;82:788-97.
 180. Kaur H CS, Medeiros FW, Agrawal V, Salomao MQ, Singh N, Ambati BK, Wilson SE. Corneal stroma PDGF blockade and myofibroblast development. *Exp Eye Res*. 2009;88:960-5.
 181. Oshika T KS, Applegate RA, Howland HC, El Danasoury MA. Comparison of corneal wavefront aberrations after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:1-7.
 182. Bühren J KT. Factors affecting the change in lower-order and higher-order aberrations after wavefront-guided laser in situ keratomileusis for myopia with the Zyoptix 3.1 system. *J Cataract Refract Surg*.

- 2003;32:1166-74.
183. Subbaram MV MS, Slade SG, Durrie DS. Customized LASIK treatment for myopia: relationship between preoperative higher order aberrations and refractive outcome. *J Refract Surg*. 2006;22:746-53.
184. Pallikaris IG KG, Panagopoulou SI, Siganos CS, Theodorakis MA, Pallikaris AI. Induced optical aberrations following formation of a laser in situ keratomileusis flap. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:1737-41.
185. Chalita MR CS, Xu M, Krueger RR. Wavefront analysis in post-LASIK eyes and its correlation with visual symptoms, refraction, and topography. *Ophthalmology*. 2004;111:447-53.
186. Waheed S CM, Xu M, Krueger RR. Flap-induced and laser-induced ocular aberrations in a two-step LASIK procedure. *J Refract Surg*. 2005;21:346-52.
187. Porter J MS, Yoon G, Roberts C, Cox IG, Williams DR. Separate effects of the microkeratome incision and laser ablation on the eye's wave aberration. *Am J Ophthalmol* 2003;136:327-37.
188. Vinciguerra P AM, Airaghi P, Radice P, De Molfetta V. Effect of decreasing surface and interface irregularities after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis on optical and functional outcomes. *J Refract Surg*. 1998;14:S199-S203.
189. Vinciguerra P AM, Radice P, Sborgia M, De Molfetta V. A method for examining surface and interface irregularities after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: predictor of optical and functional outcomes. *J Refract Surg*. 1998;14:S204-S6.
190. Sarayba MA IT, Binder PS, Tran DB. Comparative study of stromal bed quality by using mechanical, IntraLase femtosecond laser 15- and 30- kHz microkeratomes. *Cornea*. 2007;26:446-51.
191. Medeiros FW SW, Hammel J, Krueger RR, Netto MV, Wilson SE. Wavefront analysis comparison of LASIK outcomes with the femtosecond laser and mechanical microkeratome. *J Refract Surg*. 2007;23:880-7.
192. Buzzonetti L PG, Valente P, Tamburrelli C, Mosca L, Laborante A, Balestrazzi E. Comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis performed with mechanical microkeratome and IntraLase femtosecond laser: 1- year follow-up. *Cornea*. 2008;27:174-9.
193. Durrie DS KG. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis; prospective contralateral eye study. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:120-6.

194. Tran DB SM, Bor Z, Garufis C, Duh Y-J, Soltes CR, Juhasz T, Kurtz RM. Randomized prospective clinical study comparing induced aberrations with IntraLase and Hansatome flap creation in fellow eyes: potential impact on wavefront-guided laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:97-105.
195. Calvo R MJ, Hodge DO, Bourne WM, Patel SV. Corneal aberrations and visual acuity after laser insitu keratomileusis: femtosecond laser versus mechanical microkeratome. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(5):758-93.
196. Muñoz G A-DC, Ferrer-Blasco T, García-Lázaro S, Cerviño-Expósito A. Long-term comparison of corneal aberration changes after laser in situ keratomileusis: Mechanical microkeratome versus femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1934-44.
197. Kezirian GM SK. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical microkeratomes for laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:804-11.
198. PS B. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1530-8.
199. Ortiz D AJ, Piñero D. Measurement of corneal curvature change after mechanical laser in situ keratomileusis flap creation and femtosecond laser flap creation. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:238-42.
200. Schmack I DD, McCarey BE, Waring GO III, Grossniklaus HE, Edelhauser HF. Cohesive tensile strength of human LASIK wounds with histologic, ultrastructural, and clinical correlations. *J Refract Surg.* 2005;21:433-45.
201. Kim JY KM, Kim T-I, Choi H-J, Pak JH, Tchah H. A femtosecond laser creates a stronger flap than a mechanical microkeratome. *Invest Ophthalmol Vis Sc.* 2006;47:599-604.
202. Hamilton DR JR, Lee N, Bourla N. Differences in the corneal biomechanical effects of surface ablation compared with laser in situ keratomileusis using a microkeratome or femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(12):2049-56.
203. Durrie DS SS, Marshall J. Wavefront-guided excimer laser ablation using photorefractive keratectomy and sub-Bowman's keratomileusis: a contralateral eye study. *J Refract Surg.* 2008;24(1):S77-S84.
204. Dawson DG GH, McCarey BE, Edelhauser HF. Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive

- surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomileusis? *J Refract Surg.* 2008;24(1):S90-S96.
205. Wachler BB TW. Ectasia following LASIK with the flap created by a femtosecond laser. Paper presented at: The AAO Annual Meeting. 2007 November;12.
206. Hodge C LM, Sutton G. Keractasia following LASIK in a patient with uncomplicated PRK in the fellow eye. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:603-7.
207. Krueger RR DWJ. Biomechanical effects of femtosecond and microkeratome-based flap creation: prospective contralateral examination of two patients. *J Refract Surg.* 2007;23:800-7.
208. Alió J PD. Very high-frequency digital ultrasound measurement of the LASIK flap thickness profile using the IntraLase femtosecond laser and M2 and Carriazo-Pendular microkeratomes. *J Refract Surg.* 2008;24:12-23.
209. Randleman JB DD, Grossniklaus HE, McCarey BE, Edelhauser HF. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *J Refract Surg.* 2008;24:S85-S9.
210. Moshirfar M HB, Chang JCKurz CJ, Eugarrios MF, Mifflin MD. Prospective, contralateral comparison of 120-mm and 90-mm LASIK flaps using the IntraLase FS60 femtosecond laser. *J Refract Surg.* 2011;27:251-9.
211. JS. C. Complications of sub-Bowman's keratomileusis with a femtosecond laser in 3009 eyes. *J Refract Surg.* 2008;24:S97-S101.
212. Hafezi F ST. Persistent subepithelial haze in thin-flap LASIK. *J Refract Surg.* 2010;26:222-5.
213. Stonecipher K IT, Stonecipher M. Advances in refractive surgery: microkeratome and femtosecond laser flap creation in relation to safety, efficacy, predictability, and biomechanical stability. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:368-72.
214. Stonecipher KG DJ, Ignacio TS, Binder PS. Transient light sensitivity after femtosecond laser flap creation: clinical findings and management. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:91-4.
215. Muñoz G A-DC, Sakla HF, Javaloy J, Alió JL. Transient light-sensitivity syndrome after laser in situ keratomileusis with the femtosecond laser; incidence and prevention. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:2075-9.

216. Krueger RR T, Xu M, Bor Z, vandenBerg TJ TP. Rainbow glare as an optical side effect of IntraLASIK. *Ophthalmology*. 2008;115:1187-95.
217. Bamba S RK, Ramos-Esteban JC, Krueger RR. Incidence of rainbow glare after laser in situ keratomileusis flap creation with a 60 kHz femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1082-6.
218. Hovanesian JA SS, Maloney RK. Symptoms of dry eye and recurrent corneal erosion syndrome after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:577-84.
219. Jabbur NS SK, O'Brien TP. Survey of complications and recommendations for management in dissatisfied patients seeking a consultation after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:1867-74.
220. Ambrósio R Jr TT, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*. 2008;24:396-407.
221. Battat L MA, Dursun D, Pflugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology*. 2001;108:1230-5.
222. SE W. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:1082-7.
223. Latvala T LT, Tervo T. Corneal nerve recovery after photo-refractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Int Ophthalmol Clin*. 1996;36(4):21-7.
224. Linna TU Pr-SJ, Tervo KM, Sakla HF, Alió y Sanz JL, Tervo TMT. Recovery of corneal nerve morphology following laser in situ keratomileusis. *Exp Eye Res* 1998;66:755-63.
225. Patel SV MJ, Kittleson KM, Bourne WM. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser vs mechanical microkeratome. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1413-9.
226. Golas L ME. Dry eye after laser in situ keratomileusis with femtosecond laser and mechanical keratome. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(8):1476-80.
227. Müller LJ VG, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:985-94.
228. Muller LJ MC, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76:521-42.

229. Donnenfeld ED SK, Perry HD, Doshi SJ, Ehrenhaus M, Solomon R, Biser S. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. *Ophthalmology*. 2003;110:1023-9.
230. Vroman DT SH, Fernández de Castro LE, Kasper TJ, Holzer MP, Solomon KD. Effect of hinge location on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1881-7.
231. Schwartz GS PD, Schloff S, Lane SS. Traumatic flap displacement and subsequent diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:781-3
232. RW W. Diffuse lamellar keratitis induced by trauma 6 months after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2000;16:749-51.
233. Haw WW ME. Late onset diffuse lamellar keratitis associated with an epithelial defect in six eyes. *J Refract Surg* 2000;16:744-8.
234. Shah MN MM, Wilhelmus KR, Koch DD. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1312-8
235. Chang-Godinich A SR, Wu HK. Late occurrence of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1074-6.
236. Yeoh J MC. Delayed diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29:435-7.
237. Harrison DA PL. Diffuse lamellar keratitis associated with recurrent corneal erosions after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17:463-5
238. VA K. Diffuse lamellar keratitis associated with iritis 10 months after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1126-7.
239. Wilson SE AR. Sporadic diffuse lamellar keratitis (DLK) after LASIK. *Cornea* 2002;21:560-3.
240. Fogla R PR. Diffuse lamellar keratitis: are meibomian glands responsible? *J Cataract Refract Surg* 2001;27:493-5.
241. MacRae S MD, Rich LF. Sterile interface keratitis associated with micropannnus hemorrhage after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:1679-81.
242. Kaufman SC MD, Chiou AGY, Beuerman RW. Interface inflammation after laser in situ keratomileusis: sands of the Sahara syndrome. *J*

- Cataract Refract Surg 1998;24:1589-93.
243. Samuel MA KS, Ahee JA, Wee C, Bogorad D. Diffuse lamellar keratitis associated with carboxymethylcellulose sodium 1% after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2002;28:1409-11.
 244. Holland SP MR, Morck DW, Chiu J, Slade SG. Diffuse lamellar keratitis related to endotoxins released from sterilizer reservoir biofilms. Ophthalmology. 2000;2000(107):1227-34
 245. Peters NT IN, Penno EEA, Woods DE, Moore RA, Gimbel HV. Diffuse lamellar keratitis: isolation of endotoxin and demonstration of the inflammatory potential in a rabbit laser in situ keratomileusis model. J Cataract Refract Surg 2001;27:917-23
 246. Yuhan KR NL, Boxer Wachler BS. Role of instrument cleaning and maintenance in the development of diffuse lamellar keratitis. Ophthalmology. 2002;109:400-4
 247. Johnson JD H-DM, Pineda R, YooS, Azar DT. Diffuse lamellar keratitis: incidence, associations, outcomes, and a new classification system. J Cataract Refract Surg 2001. 2001;27:1560-6.
 248. Hadden OB MC, Morris AT, Gray TB, Ring CP, Watson AS. Outbreak of diffuse lammelar keratitis caused by marking-pen toxicity. J Cataract Refract Surg. 2008;34(7):1121-4.
 249. Bigham M EL, Holland SP, Buxton J, Patrick D, Marion S, Morck DW, Kurucz M, Yuen V, Lafaille V, Shaw J, Mathias R, VanAndel M, PEck S. Diffuse lamellar keratitis complicating laser in situ keratomileusis: post-marketing surceillance of an emerging disease in British Columbia, Canada, 2000-2002. J Cataract Refract Surg 2005;31:2340-4
 250. Javaloy J VM, Abdelrahman AM, Artola A, Alió JL. Confocal microscopy comparison of Intralase femtosecond laser and Moria M2 microkeratome in LASIK. J Refract Surg 2007;23:178-87.
 251. Choe CH GC, Musch DC, Niziol LM, Shtein RM. Incidence of diffuse lamellar keratitis alter LASIK with 15kHz, 30 kHz and 60kHz femtosecond laser flap creation. J Cataract Refract Surg. 2010;36:1912-8.
 252. Moshirfar M GJ, Schliesser JA, Espandar L, Feiz V, Miffilin MD, Chang JC. Laser in situ keratomileusis flap complications using mechanical microkeratome vversus femtosecond laser: retrospective comparisom. J Cataract Refract Surg. 2010;36(11):1925-33.
 253. Chan A OJ, Manche EE. Comparison of the femtosecond laser and mechanical keratome for laser in situ keratomileusis. Arch Ophthalmol

- 2008;126(11):1484-90.
254. Montes-Micó R R-GA, Alió JL, Cerviño A. Contrast sensitivity after LASIK flap creation with a femtosecond laser and a mechanical microkeratome. J Refract Surg. 2007;23(2):188-92.
255. Patel SV ML, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Femtosecond laser versus mechanical microkeratome for LASIK: a randomized controlled study. Ophthalmology. 2007;114(8):1482-90.
256. Lim T YS, Kim M, Tchah H. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical microkeratome for laser in situ keratomileusis. Am J Ophthalmol. 2006;141(1):833-9.
257. Kezirian GM SK. Comparison of the IntraLase femtosecond laser and mechanical keratomes for laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2004;30(4):804-11.
258. Jaycock PD OBD, Rajan MS, Marshall J. 5-year follow-up of LASIK for hyperopia. Ophthalmology. 2005;112(2):191-9.
259. S E. Five-year follow-up of laser in situ keratomileusis for hyperopia using the Technolas Keracor 117C excimer laser. J Refract Surg. 2004;20(20):4.
260. Zadok D RF, Landau D, Frucht-Pery J. Long-term evaluation of hyperopic laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 2003;29(11):2181-8.
261. Kanellopoulos AJ CJ, Pe LH. LASIK for hyperopia with the WaveLight excimer laser. J Refract Surg. 200;22(1):43-7.
262. Jin GJC LW, Merkley KH. Laser in situ keratomileusis for primary hyperopia. J Cataract Refract Surg. 2005;31(4):776-84.
263. Kermani O SK, Oberheide U, Gerten G. Hyperopic laser in situ keratomileusis with 5.5-, 6.5-, and 7.0-mm optical zones. J Refract Surg. 2005;21(1):52-8.
264. Von Jagow B KT. Corneal architecture of femtosecond laser and microkeratome flaps imaged by anterior segment optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2009;35:35-41.
265. Llovet F GA, Benítez-del-Castillo JM, Ortega J, Martin C, Baviera J. One-year results of excimer laser in situ keratomileusis for hyperopia. J Cataract Refract Surg. 2009;35(7):1156-65.
266. De Ortueta D A-MS, Baatz H. Aberration-neutral ablation pattern in hyperopic LASIK with the ESIRIS laser platform. J Refract Surg. 2009;25(2):175-84.

267. Alió JL PD, Espinosa MJ, Corral MJ. Corneal aberrations and objective visual quality after hyperopic laser in situ keratomileusis using the Esiris excimer laser. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(3):398-406.
268. Desai RU JA, Manche EE. Long-term follow-up of hyperopic laser in situ keratomileusis correction using the Star S2 excimer laser. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(2):232-7.
269. Spadea L SL, D'Alessandri L, Balestrazzi E. Photorefractive keratectomy and LASIK for the correction of hyperopia: 2-year follow-up. *J Refract Surg.* 2006;22(2):131-6.
270. Durrie DS SR, Waring GO, Stahl JE, Schwendeman FJ. Comparing conventional and wavefront-optimized LASIK for the treatment of hyperopia. *J Refract Surg.* 2010;26(5):356-63.
271. Waring GO FB, Stevens G, Phillips S, Fischer J, Tanchel N, Schanzer C, Narvaez J, Chayet A. Laser in situ keratomileusis for spherical hyperopia and hyperopic astigmatism using the NIDEK EC-5000 excimer laser. *J Refract Surg.* 2008;24(2):123-36.
272. Kermani O OU, Schmiedt K, Gerten G, Bains HS. Outcomes of hyperopic LASIK with the NIDEK NAVEX platform centered on the visual axis or line of sight. *J Refract Surg.* 2009;25((1 Suppl)):S98-103.
273. Linebarger EJ HD, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: diagnosis and management. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1072-7.
274. Patel S AJ, Artola A. Changes in the refractive index of the human corneal stroma during laser in situ kera- tomileusis. Effects of exposure time and method used to create the flap. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(7):1077-82.
275. De Benito-Llopis L TM, Sánchez-Pina JM. Comparison between LASEK with MMC and LASIK for the correction of high myopia (-7.00 to -13.75 D). *J Refract Surg.* 2008;24(5):516-23.
276. Carones FVL, Scandola E, Vacchini L. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:2088-95.
277. Argento CCM, Ganly M. Comparison of laser epithelial keratomileusis with and without the use of mitomycin C. *J Refract Surg* 2006;22:782-6.
278. Gambato C GA, Moretto E, Busato F, Midená E. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology.* 2005;112:208-19.
279. Tobaigy FM GR, Sayegh RR, Hallak JA, Azar DT. A control-

- matched comparison of laser epithelial keratomileusis and laser in situ keratomileusis for low to moderate myopia. *Am J Ophthalmol* 2006;142:901-8.
280. De Benito-Llopis L, Teus MA, Hernández-Verdejo JL. Comparison between 3- and 6-month postoperative refractive and visual results after laser epithelial keratomileusis with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 2009;147:71-6.
281. De Benito-Llopis L, Alió J, Ortiz D, Teus MA, Artola A. Ten-year follow-up of excimer laser surface ablation for myopia in thin corneas. *Am J Ophthlmo.* 2009;147(5):768-73.
282. Teus MA, De BenitoL, Alió J. Mitomycin C in corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(4):487-502.
283. Choi SK KJ, Lee D, Ahn MS. Creation of an extremely thin flap using IntraLase femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:864-7.
284. JS C. Complications of sub-Bowman's keratomileusis with a femtosecond laser in 3009 eyes. *J Refract Surg.* 2008;24:S97-S101.
285. Chung SH RM, Park MS, . Mycobacterium abscessus keratitis after LASIK with IntraLase femtosecond laser. *Ophthalmologica* 2006;220(277-280).
286. Salomao MQ WS. Corneal molecular and cellular biology update for the refractive surgeon. *J Refract Surg* 2009;25(5):459-66.
287. Medeiros FW SW, Hammel J, Krueger RR, Netto MV, Wilson SE. Wavefrong analysis comparison of LASIK outcomes with the femtosecond laser and mechanical microkeratomes. *J Refract Surg* 2007;23:880-7.
288. Azar DT GR, de la Cruz J, Hallak JA, AL-Tobaigy FM, Jain S. Thin-flap (sub-Bowman keratomileusis) versus thick-flap laser in situ keratomileusis for moderate to high myopia: case-control analysis. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:2073-8.
289. Kim JK KS, Lee HK, Lee IS, Seong GJ, Kim EK, Han SH. Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy for the correction of high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(7):1405-11.
290. Kaya V OB, Sivrikaya H, Yilmaz OF. Prospective, paired comparison of laser in situ keratomileusis and laser epithelial keratomileusis for myopia less than -6.00 diopters. *J Refract Surg* 2004;20:223-8.
291. Salz JJ BP. Is there a "magic number" to reduce the risk of ectasia

Referencias

after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy? Am J Ophthalmol. 2007;144:284-5.

292. Knorz MC VU. Comparison of flap adhesion strength using the Amadeus microkeratome and the IntraLase iFS femtosecond laser in rabbits. J Refract Surg 2008;24:875-8.

Anexo

Listado de publicaciones científicas surgidas de esta tesis por la doctoranda:

1. Incidence of diffuse lamellar keratitis associated with IntraLase 15 kHz femtosecond laser and Moria M2 microkeratome after laser in situ keratomileusis.

Gil-Cazorla R; Teus MA; de Benito-Llopis L; Fuentes I. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan; 34(1): 28-31.

2. Comparison Between Femtosecond Laser-Assisted Sub-Bowman Keratomileusis vs Laser Subepithelial Keratectomy to Correct Myopia.

de Benito-Llopis L; Teus MA; Gil-Cazorla R; Drake P. *AM J Ophthalmol* 2009; 148(6): 830-836

3. Femtosecond laser vs mechanical microkeratome for hyperopic laser in situ keratomileusis.

Gil-Cazorla R; Teus MA; de Benito-Llopis L; Mikropoulos D. *AM J Ophthalmol* 2011;152(1): 16-21.

